Aus der Neurochirurgisch-Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend
(Direktor: Professor Dr. med. Arist Stender)
und dem Pathologischen Institut der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
(Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm Maßhoff)

Lokale allergisch-hyperergische Entzündung an der Hirnoberfläche beim Kaninchen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Elmar Paulus Müller
aus Konstanz

1965

Aus der Neurochirurgisch-Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend
(Direktor: Professor Dr.med. Arist S t e n d e r)
und dem Pathologischen Institut der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
(Direktor: Professor Dr.med. Wilhelm M a ß h o f f)

Lokale allergisch-hyperergische Entzündung an der Hirnoberfläche beim Kaninchen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

vorgelegt von

Elmar Paulus Müller

aus Konstanz

Dekan: Professor Dr.med. Adalbert L o e s c h k e

Referent: Professor Dr.med. Wilhelm M a ß h o f f

Korreferent: Professor Dr.med. Arist S t e n d e r

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 4. Mai 1965

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Versuchsanordnung	5
Histopathologische Befunde	
1. Gruppe: Frühveränderungen	7
2. Gruppe: Stadium der Nekrose und Proliferation	27
3. Gruppe: Stadium der Resorption und narbigen Ausheilung	39
Diskussion	47
Zusammenfassung	51
Literatur	53

An sensibilisierten Kaninchen hat PISCOL 1964 serienangiographische Untersuchungen durchgeführt und nachweisen können, daß nach Reinjektion des spezifischen Antigens in die A. vertebralis und A. carotis an den Gehirnarterien im wesentlichen diffuse Gefäßverengungen, umschriebene Einschnürungen und spitz auslaufende Kontrastmittelabbrüche und Rückstauungserscheinungen auftreten. Daran anschließend wurde von PISCOL und BARTSCH (1964) durch auflichtmikroskopische Studien an der freigelegten Hirnoberfläche des sensibilisierten Kaninchens gezeigt, daß sich nach Auftropfen des spezifischen Antigens an den Arterien diffuse Kontraktionen bis auf ein Drittel der ursprünglichen Weite und deutliche Kontraktionsringe ausbildeten und daß die Venen stark dilatiert sind. Im Anschluß an diese Untersuchungen tauchte die Frage auf, welche pathomorphologischen Veränderungen auftreten, wenn man bei sensibilisierten Kaninchen das spezifische Antigen auf die unverletzte Hirnoberfläche aufträufelt. Auf den Vorschlag von Herrn Professor MASSHOFF (Direktor des Pathologischen Institutes der Freien Universität Berlin) hin, wurden die Tiere in einer neu angelegten Versuchsreihe in kontinuierlich größer werdenden Zeitabständen (von einer halben Stunde bis 28 Tage) nach dem lokalen Antigenkontakt getötet. So war die Möglichkeit gegeben, die histopathologischen Veränderungen von den Frühveränderungen über den Höhepunkt bis zum Ausheilungsprozess zu verfolgen.

1903 erzeugte ARTHUS an Kaninchen, welche intravenös mit Pferdeserum vorbehandelt worden waren, durch die subkutane Erfolgsinjektion des Antigens nach einem Intervall von 6 Tagen eine umschriebene sterile Entzündung der Haut.

In den folgenden Jahrzehnten erschienen dann zahlreiche Arbeiten, in denen die pathophysiologischen Vorgänge und das morphologische Bild dieser Form der allergisch-hyperergischen Entzündung, in der Folge "ARTHUS-Phänomen" genannt, an den verschiedenen Organen untersucht und dargestellt wurden (RÖSSLE 1914, FRÖHLICH 1914, GERLACH 1923, KLINGE 1927, D. SEEGAL et al. 1932, RINTELEN 1937, SIESS 1950, LETTERER 1950, SOIDI IIJIMA 1957, GOLDGRABER et al. 1959).

Zusammenfassend kann man sagen: die im ARTHUS-Phänomen sich manifestierende allergisch-hyperergische Entzündung ist gekennzeichnet

1. durch schwerste Gefäßveränderungen funktioneller und anatomischer Natur, die einerseits zur ausschließlichen Durchströmung der Kapillaren mit Plasma (FRÖHLICH 1914), andererseits zur Hyperämie, Stase, Hämorrhagien und Ödem führen;

2. durch eigenartige hyaline Verquellung der Bindegewebsfasern und der Gefäßwandsubstanz, die zur Nekrose führen kann, sowie durch Quellung der peripheren Nerven (LASOWSKY und MORGAN 1934, F. SCHEIFFARTH 1952, FRICK und LAMP'L 1953) und wachsartige Degeneration der Skelettmuskulatur;

3. durch stürmische Leukozyteninfiltration mit Auswanderung aus den Gefäßen und lebhafter Mobilisation von fixen Gewebszellen.

Bis zu einem gewissen Grade ist es belanglos für den Effekt, an welchem Gewebe des sensibilisierten Organismus das Antigen angreift. Stets ist das Resultat eine "durch zeitliche und quantitative Intensität ausgezeichnete hyperergische Entzündung" (RÖSSLE 1914). Sie spielt sich am entzündungsfähigen Gewebe, d.h. am Gefäß-Bindegewebs-Apparat ab (KLINGE 1927).

Daß es möglich ist, auch am Gehirn und seinen Häuten eine lokale allergisch-hyperergische Entzündung experimentell hervorzurufen, ist durch mehrere Arbeiten nachgewiesen worden. DAVIDOFF et al. (1933) sensibilisierten Kaninchen subcutan mit Pferdeserum oder Eieralbumin und injizierten nach einem freien Intervall von 11 Tagen o,2 ccm des entsprechenden Fremdeiweißes intrazerebral. Dabei zeigten die Tiere, die mit Eieralbumin behandelt wurden, ausgeprägtere klinische Symptome (tonisch-klonische Krämpfe, Drehbewegungen des Kopfes nach der Gegenseite der intrazerebralen Injektionsstelle) und heftigere pathomorphologische Erscheinungen. Nach 24 Stunden hat sich ein Ödem weit über den eigentlichen Herd hinaus entwickelt, weiterhin fanden sich Exsudat, Hämorrhagien und Leukozyteninfiltration. Die Nervenelemente waren durchweg zugrunde gegangen, in den Randgebieten waren sie auffallend hydropisch, vakuolig aufgetrieben oder schon geborsten. Zahlreiche Gefäße waren rupturiert, die Endothelien der Kapillaren waren geschwollen und die Kapillaren selbst stellenweise mit Leukozyten gefüllt. Nach 5 bis 6 Tagen war der nekrotisch erweichte Herd stark geschrumpft und scharf gegen das gesunde Hirngewebe abgesetzt. In diesem Bezirk hatten sich zahlreiche mononukleäre Makrophagen mit Blutpigment oder fettähnlichen Granula angesammelt. Die Leukozyten waren so gut wie verschwunden, perivaskulär traten die Lymphozyten in Erscheinung. Im weiten Bereich um den Herd war die progressive Glia stark vermehrt. Je älter die Läsion, um so zahlreicher wurden die Gliazellen und die Gliafasern, bis schließlich auch die Abraumzellen verschwunden waren und nur noch eine Glianarbe übrig blieb. Die nicht vorbehandelten Kontrollen zeigten all diese Erscheinungen nicht.

Durch wiederholte intrazerebrale Injektionen von o,2 ccm Eierweiß in die motorische Rinde beim Affen konnten KOPELOFF et al. 1936 extensive subpiale Hämorrhagien weit über den Injektionsort hinaus, starke ödematöse Schwellung und eine aseptische Nekrose erzeugen. Klinisch waren nach der letzten Injektion fokale tonisch-klonische Krämpfe auf der Gegenseite aufgetreten.
In einer sehr ausführlichen Arbeit berichten ALEXANDER und CAMPBELL 1937 über ihre Versuche an Meerschweinchen, die mit einer einzigen intraperitonealen Injektion von o,5 ccm Pferdeserum vorbehandelt wurden und eine intrazerebrale Injektion nach einem Intervall von 14 Tagen bekamen. Kurz darauf stellten sich tonisch-klonische Krämpfe ein. Im wesentlichen gleichen ihre Befunde denen von DAVIDOFF et al. Jedoch fanden sie noch zahlreiche Thromben in den Kapillaren und Präkapillaren, Demineralisation im Nekrosebereich und eine Hypermineralisation in der Narbe nach sieben Tagen, wo sich Eisengranula in den Mikrogliazellen nachweisen ließen.
JERVIS et al (1941) legten bei ihren Experimenten an Affen besonderen Wert auf die Markscheiden und Achsenzylinder. Ein Teil der Tiere wurde intramuskulär und intravenös mit Eierweiß vorbehandelt und bekam das Antigen (o,2 ccm) in das Cerebrum eingespritzt, wodurch ein typisches ARTHUS-Phänomen erzeugt wurde mit ausgedehnter Nekrose, Ödemen, multiplen Hämorrhagien und Leukozyteninfiltration. In der Peripherie der Nekrose waren die Markscheiden zerstört, jedoch die Achsenzylinder und Gliazellen erhalten. Besonderes Interesse hat diese Arbeit für das Gebiet der experimentellen disseminierten Enzephalomyelitis, worauf wir hier nicht eingehen können.

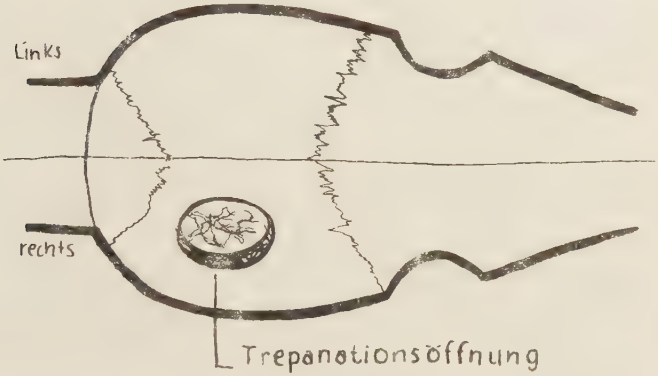
Die lokale Anwendung von Antigen auf die unverletzte Hirnrinde ruft bei sensibilisierten Tieren eine nekrobiotische Störung der Nervenzellen, Gefäßerweiterung und nachfolgende Hypertrophie der Neuroglia in der darunterliegenden Rindenschicht hervor. (GOZZANO 195o)

Durch fünf subokzipitale Injektionen in fünftägigem Abstand konnten SSOLOWJEW und ARIEL (1935) beim Kaninchen meningitische Veränderungen hervorrufen; es zeigte sich schon 4 Stunden nach der letzten Injektion das Bild der schweren eitrigen Meningitis mit hyalinen Thromben in den Venen, die mit Leukozyten durchsetzt waren. In frühen und späten Stadien fanden sich herdförmige fibrinoide Umwandlungen und Nekrose an der Arterienwand und am Bindegewebe der weichen Häute. Die Veränderungen waren hauptsächlich auf die Hirnbasis beschränkt. Zu gleichen Ergebnissen kam HÜBNER 194o in seinen Versuchen ebenfalls an Kaninchen. Er sensibilisierte die Tiere subkutan und gab die Erfolgsinjektion intralumbal. Bei zwei Tieren fand er zusätzlich noch enzephalitisartige Herde mit Gliarasen in der Umgebung.

Versuchsanordnung

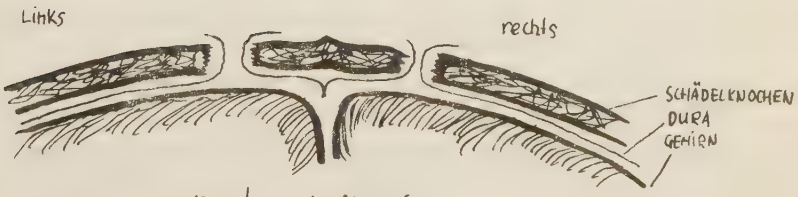
Es wurden insgesamt 19 gesunde männliche und weibliche Kaninchen mit einem Körpergewicht von 2 5oo bis 3 5oo g. Sie wurden nach dem gleichen Modus intravenös mit 2 x 2 ccm sterilem Rinderserum (Behring-Werke) im Abstand von 48 Stunden sensibilisiert. Nach 3 bis 4 Wochen wurde ihnen am Operationstag 4 ccm Blut entnommen, um die Präzipitationsreaktion (HOPPE-SEYLER) zur Bestimmung des Sensibilisierungsgrades durchzuführen. Der Titer lag im Mittelwert bei 1:27 ooo. Nach der Blutentnahme wurde ein Teil

SITUATIONSSKIZZE №1



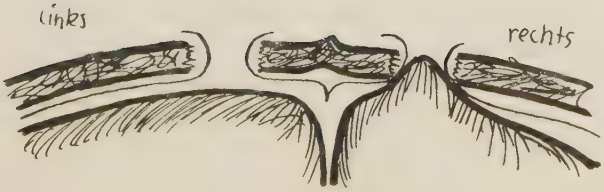
SITUATIONSSKIZZE №2

a)



vor dem Auftropfen

b)



nach dem Auftropfen

der Tiere im Urethan-Tiefschlaf (lo - 12 ccm 25 %ig), der andere Teil in Lokalanaesthesie (6 ccm 1 %iges Novocain) operiert. Es wurde ein medialer Hautschnitt über der Schädelkalotte vom Ohransatz bis in Höhe der beiden Orbitae angelegt und das Periost abgedrängt. Durch vorsichtige Aufmeißelung des Schädelknochens wurde rechts parietal eine etwa 1 x 1/2 qcm große Trepanationsöffnung hergestellt und anschließend die Dura eröffnet. Es wurde besonders darauf geachtet, daß die Hirnoberfläche unverletzt blieb (Situationsskizze 1). Auf die Hirnoberfläche wurden dann 1 bis 2 Tropfen des Antigens der Vorbehandlung gegeben, was alle 5 Minuten vier mal wiederholt wurde. Um ein Eintrocknen zu verhindern, wurde gleich nach dem Auftropfen eine mit physiologischer Kochsalzlösung getränkte Gaze auf das Operationsgebiet gelegt. Kurze Zeit nach dem ersten Antigenkontakt schwoll das Gehirn stark an und bildete so einen dichten Verschluß gegen den Schädelknochen, so daß sich das Serum nicht über die übrige Rindenoberfläche ausbreiten konnte.
Danach erfolgte der schichtweise Wundverschluß. Zur Sicherheit gegen eventuelle bakterielle Verunreinigungen wurde nach der Hautnaht subkutan 1 bis 2 ccm Nebacetin injiziert und auf die Wunde selbst Tyrocid-Puder gestreut.
Bei den Kaninchen 38 bis 47 wurde rechts und links parietal trepaniert, wobei rechts das Antigen der Vorbehandlung und links physiologische Kochsalzlösung aufgeträufelt wurde (Situationsskizze 2).
Die Tiere wurden in verschiedenen Zeiten nach dem ersten lokalen Antigenauftropfen in Evipannarkose(2 bis 3 ccm lo %ig intravenös) durch Dekapitation getötet. Sofort danach wurde das Gehirn sorgfältig herauspräpariert und in neutralem Formalin (1:9) fixiert. Nach der Fixierung

wurde das Großhirn in fünf etwa 1/2 cm starke frontale Scheiben geschnitten und in Paraffin eingebettet. Die angefertigten Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin, mit Weigert'schem Eisenhämatoxylin-van Gieson, nach Masson-Goldner, nach der vereinfachten Nissl-Thionin-Färbung und nach der Gomori-Silberimprägnation gefärbt. Bei den Tieren 2o bis 26 wurde zusätzlich noch die von Kluver-Barrera angegebene Markscheidenfärbung und die Gold-Sublimat-Imprägnation nach Cajal am Gefrierschnitt ausgeführt.
Die Titerwerte und die bei einigen Tieren auftretenden groben klinischen Symptome sowie die makroskopischen Veränderungen werden jeweils bei den einzelnen Tieren bei der Beschreibung der histologischen Veränderungen angegeben.

Histopathologische Befunde:

Bei der Beschreibung der histopathologischen Veränderungen drängte sich eine Einteilung der Versuchsreihe in drei Gruppen auf, wodurch eine größere Übersichtlichkeit gewährleistet ist.

1. Gruppe: Frühveränderungen.
Sie sind durch entzündliche Exsudation zelliger und flüssiger Blutbestandteile und durch nekrobiotische Schädigungen an Nerven- und Gliazellen charakterisiert. In dieser Gruppe sind die Tiere 34, 24, 26, 35, 37 bis 41 zusammengefasst mit Überlebenszeiten von einer halben Stunde bis 18 Stunden.

Zur besseren Orientierung möge eine kurze Beschreibung des normalen Großhirns beim Kaninchen dienen, in dem Bereich (hochparietal), wo das Serum aufgetropft wurde (Abb. 1 und Abb. 2).

Das Nervengewebe ist von einer schmalen drei-bis vierschichtigen bindegewebslage bedeckt, die man in den flachen Einsenkungen näher differenzieren kann. Es bietet sich folgendes Bild: diese Einkerbungen werden nach außen durch die Arachnoidea begrenzt, von der netzförmig feine Bindegewebszüge zur Pia ziehen, die dem Gehirn dicht anliegt. In diesem sogenannten Subarachnoidalraum (Cavum subarachnoidale) verlaufen die Arterien und Venen, die das Gehirn versorgen. Auf die Pia folgt nach innen:

1. BRODMAN'sche Schicht (Lamina zonularis): sie enthält wenig Zellen, nur vereinzelt polygonale Ganglienzellen mit einem feinen Plasmasaum um den Kern und kurzen Dendriten und einigen Mikrogliazellen und besteht im übrigen aus einem lockeren Faserwerk.
2. BRODMAN'sche Schicht (Lamina granularis externa): ihre Zellen sind mittelgroß mit relativ großem blasigen Kern; ihrer Form nach handelt es sich überwiegend um rundliche und polygonale Körnerzellen und einzelne kleine Pyramidenzellen mit deutlich gefärbten Dendriten, die sich in der Schicht selbst aufsplittern.
3. BRODMANsche Schicht (Lamina pyramidalis externa): sie setzt sich hauptsächlich aus kleineren Pyramidenzellen zusammen. Sie senden reich verzweigte Dendriten nach oben und den Achsenzylinder markwärts.
4. BRODMAN'sche Schicht (Lamina granularis interna): sie zeigt dicht gelagerte schwach gefärbte kleine polygonale Zellen mit kurzen Dendriten.
5. BRODMAN'sche Schicht (Lamina pyramidalis interna): sie ist zellärmer, besitzt aber besonders große und typisch gebaute sogenannte BETZsche Riesenpyramidenzellen

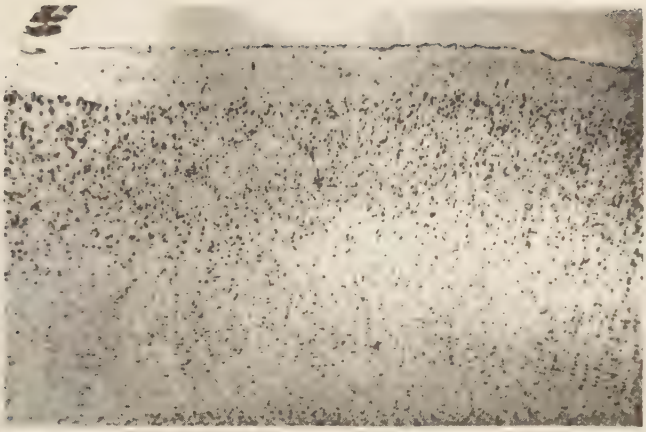


Abb. 1: Normale Großhirnrinde des Kaninchens.
Die 6 BRODMANNschen Schichten deutlich erkennbar.
NISSL-Färbung, 10:1

Abb. 2: Normales Marklager des Kaninchens.
Obere Schicht, untere Schicht, Ependym.
Markscheidenfärbung nach KLÜVER-BARRERA 25:1

meist mit einem dicken, senkrecht aufsteigenden und zwei von der Basis horizontal abgehenden Dendriten, die sich in einiger Entfernung vom Perikaryon in Kollateralen aufteilen. Der Achsenzylinder zieht abwärts zum Mark.

6. BRODMAN'sche Schicht (Lamina multiformis) enthält vornehmlich große rundliche bis spindelige Zellen mit großem hellen Kern und einem deutlichen Plasmasaum, in dem mitunter die NISSL-Substanz erkennbar ist. Sie haben dicke schwach angefärbte Dendriten.
Die Grenze zum Mark hin ist nicht scharf, so sieht man oft im oberflächlichen Marklager noch einzelne Spindelzellen liegen. Das Marklager selbst teilt sich rein morphologisch in die äußere Schicht, die überwiegend senkrecht und horizontal verlaufende Fasern enthält, und in die innere Schicht, deren Fasern nur horizontal ziehen. Das Ependym des Seitenventrikels begrenzt diese Schicht nach innen.

Kaninchen Nr. 34
Titer 1:8 ooo. Tötung 3o Minuten nach dem ersten lokalen Antigenkontakt.
Zwei Erscheinungen beherrschen das Bild: Hämorrhagien und Ödem.
Die Hämorrhagien sind am stärksten ausgeprägt in den weichen Häuten und subpial; sie nehmen nach der Peripherie hin allmählich ab. Die Pia ist im Zentrum des Herdes durch die extravasalen Erythrozytenmassen von der Hirnrindenoberfläche abgedrängt (Abb. 3). Die oberflächlichen ins Gehirn einstrahlenden Gefäße zeigen Erythrodiapedesen und einzelne in der Peripherie des Herdes auch Leukodiapedesen. Die ausgetretenen Blutzellen liegen dicht gelagert im periadventitiellen Raum und sind stellenweise ins Hirngewebe eingedrungen.

In Randbezirken trifft man gelegentlich auch Venen, die stark erweitert sind und Leukostase zeigen, hauptsächlich aus Eosinophilen bestehend (Abb. 4). Die Bindegewebsfasern der weichen Häute sind besonders um die Gefäße stark gequollen, zeigen eine leuchtend eosinrote Farbe; die Fibrozytenkerne sind pyknotisch (Abb. 3). An anderen Stellen sieht man Fibrozytenkerne mit Kernwandhyperchromatose.
Die Arterien sind normal weit, ihre Wand erscheint aufgelockert und ödematös durchtränkt, die Intima ist gequollen und die Endothelkerne geschwollen, die zapfenartig ins Lumen hineinragen. Die Venen sind stark erweitert, am Endothel kleben zahlreiche eosinophile Granulozyten, stellenweise durchwandern sie die Gefäßwand. Häufig findet man Fibrinausschwitzungen, erkenntlich an der leuchtend roten Farbe um die Gefäße.
Die Kapillaren in den oberflächlichen Rindenschichten sind prall mit Erythrozyten gefüllt und die Endothelkerne deutlich geschwollen.
Das Ödem ist stark ausgeprägt, so daß die Lamina zonularis um etwa das Doppelte verbreitert ist. Es reicht bis an die Mark-Rinden-Grenze und ist gegen das normale Rindengewebe seitlich scharf abgegrenzt. Veränderungen am Hirngewebe: durch das Ödem ist das ganze Rindengewebe stark aufgelockert. Die Ganglienzellen der äußeren Körner und Pyramidenschicht sind geschrumpft, sehr dicht gefärbt, oft läßt sich der Kern nur mit Mühe differenzieren; ebenso sind auch die Dendriten stark angefärbt und über weitere Strecken verfolgbar als in normalen Rindenbezirken. Die Ganglienzellen in der inneren Körner- und Pyramidenschicht und in der Spindelzellschicht sind dagegen teilweise stark aufgeschwollen, das Perikaryon erscheint aufgehellt und enthält eine feinkrümelige oder wie geronnen aussehende Masse, oft mit einem ringförmigen hellen Bezirk um den

Kaninchen Nr. 34/3o Minuten

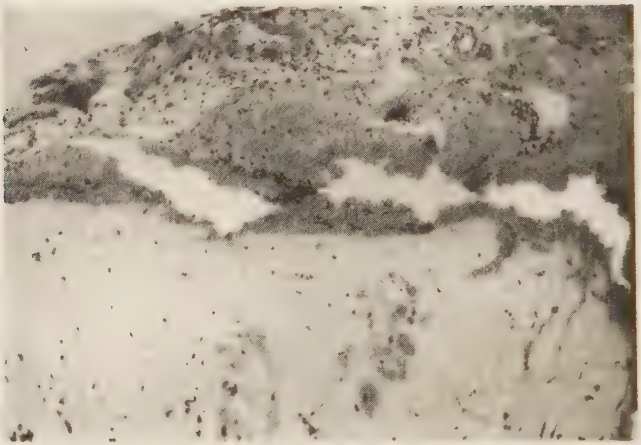


Abb. 3: Massive subpiale Hämorrhagie, beginnende Leukodiapedesen, Quellung von Bindegewebsfasern (Bild oben Mitte). HE 125:1

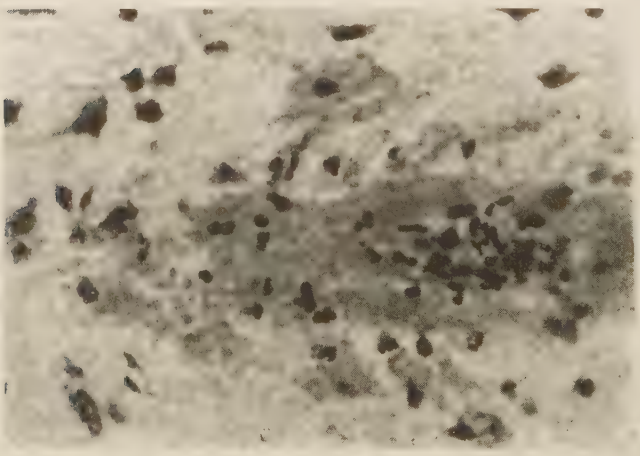


Abb. 4: Vene im Randgebiet mit Leukostase, Erythrodiapedese, beginnende Leukodiapedese. HE 525:1

Kern, der ebenfalls vergrößert und meist an die Zellwand gedrängt ist. Auch trifft man in diesen Schichten auf Ganglienzellen, die zwei und mehr Vakuolen an der Zellperipherie enthalten. Auch die Dendriten sind geschwollen und zeigen eine stärkere Anfärbung der Wand.
Die Oligodendroglia ist stark vakuolig aufgetrieben, ihre Kerne sind vergrößert und haben eine hellere Chromatinstruktur. Die Trabantzellkerne der veränderten Nervenzellen zeigen eine Kernwandhyperchromatose.

Kaninchen Nr. 24
Titer 1:12800. Tötung nach 40 Minuten.
Die Veränderungen sind hier quantitativ geringer ausgeprägt als bei Tier 34.
Es finden sich auch hier Hämorrhagien in den weichen Häuten und an den oberflächlichen, ins Gehirn einstrahlenden Gefäßen, Quellung der Bindegewebsfasern mit Kernpyknose, geringe leukozytäre Infiltration um die stark erweiterten Venen, Schwellung der Endothelkerne und ödematöse Durchtränkung der Arterienwand.
Das Ödem reicht keilförmig bis zur 5. BRODMAN'schen Schicht und ist dadurch charakterisiert, daß die Aufhellungen streifenförmig senkrecht zur Oberfläche zwischen den aufsteigenden Dendriten der Pyramidenzellen angeordnet sind.
Veränderungen am Hirngewebe entsprechen denen, wie schon bei Tier 35 beschrieben wurden.

Kaninchen Nr. 26
Titer 1: 25 000. Tötung nach 75 Minuten.
Das Gehirn ist im Bereich der Trepanation schon deutlich vorgewölbt.
Neben Hämorrhagien, Ödem treten hier die eosinophilen

Granulozyten zahlreicher in Erscheinung. Die Hämorrhagien sind besonders ausgeprägt in den weichen Häuten, subpial längs der oberflächlichen Hirngefäße. Fleckförmige Erythrozytenhäufchen finden sich auffälligerweise im medialen Marklager (Abb. 5), sie sind hier von einem eiweißreichen Exsudat umgeben (in der MASSON-GOLDNER-Färbung grün), wodurch die Markfasern auseinandergedrängt sind.

In den Maschen des Subarachnoidalraumes finden sich um die Gefäße dichte Leukozyteninfiltrationen, überwiegend Eosinophile. Auch hier kleben sie in großer Zahl am Endothel der Gefäße und durchwandern die Gefäßwand. Im Lumen einiger Venen in der Hirnrinde, besonders herdperipher sind dichte Leukozytenballen.

Die Arachnoidea ist durch die massenhaft ausgetretenen Blutzellen im Subarachnoidalraum stark gedehnt. Gelegentlich trifft man auch hier auf gequollene Bindegewebsfasern mit leuchtend eosinroter Farbe (im Masson-Goldner-Präparat diffus grün gefärbt), die Fibrozytenkerne sind pyknotisch. Vereinzelt findet man Lymphozyten und Monozyten. Die Wand der Arterien ist noch stärker aufgelockert, man erkennt deutliche Vakuolenbildung in den Mediazellen. Auch Intima und Endothel sind deutlich geschwollen. Die Venen sind stark erweitert, die Kapillaren prall mit Erythrozyten und manchmal mit Eosinophilen angefüllt. Die Endothelzellkerne sind ebenfalls geschwollen. Das Ödem ist beschränkt auf die 1. und 2. BRODMAN'sche Schicht, wobei die erste auf das Doppelte verbreitert ist, auf den Grenzbereich zwischen Mark und Rinde und besonders stark ist das Ödem ausgeprägt um die Blutungen im medialen Marklager (Abb. 5).

Veränderungen am Hirngewebe: Die Ganglienzellen der zweiten und dritten BRODMAN'schen Schicht haben ihre rundliche oder polygonale Form verloren, sind

Kaninchen Nr. 26/ 75 Minuten

Abb. 5:
2 Erythrozytenhäufchen im medialen Mark, starkes Marködem. MASSON-GOLDNER-Färbung. 125:1

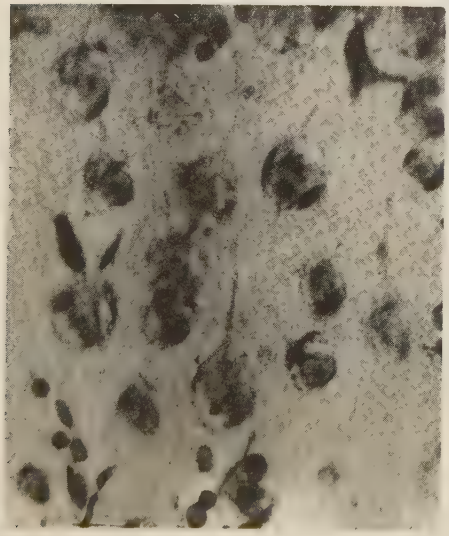


Abb. 6:
Ganglienzellveränderungen in der 6. BRODMAN-schen Schicht nahe dem medialen Mark. Thionin-NISSL-Färbung 160:1

geschrumpft, zeigen unregelmäßige Membraneindellungen und erscheinen im ganzen etwas kantig. Sie haben ein feinbröckeliges Plasma, teilweise auch feine vakuolige oder streifige Aufhellungen, die sich auch in die deutlicher hervortretenden Dendriten fortsetzen, welche gelegentlich geschlängelt erscheinen. Der Kern wie auch der Nukleolus sind meist dichter strukturiert; der Kern hat eine mehr dreieckige, der Zellgestalt angepasste Form. In etwa entsprechen diese Veränderungen der"einfachen Schrumpfung", die nach STIELMEYERs Beschreibung außer bei chronischen Prozessen auch bei der experimentellen tuberkulösen Meningitis auftreten. In der 4. und 5. BRODMAN'schen Schicht sind Ganglienzellveränderungen selten. Dagegen sind die Spindelzellen der 6. Schicht besonders in der Nachbarschaft der Blutung im medialen Marklager enorm aufgetrieben; das Plasma ist aufgehellt,zeigt schmale intensiv gefärbte Verdichtungen der basophilen Substanz an der Zellmembran und kegelförmig dem Kern aufsitzend. Der Kern zeigt leichte Eindellungen, die Dendriten sind ebenfalls angeschwollen. Andere wieder haben ein wie bestäubt aussehendes nahezu homogenes Plasma, NISSL-Schollen sind nicht mehr erhalten. Wieder andere haben große Vakuolen, die fast das ganze Perikaryon ausfüllen. Diese Veränderungen kommen der"schweren Ganglienzellerkrankung"nach NISSL am nächsten. (Abb. 6) Regelmäßig zeigen die Kerne der vakuolig aufgetriebenen Trabantzellen eine Kernwandhyperchromatose oder sie sind aufgeschwollen und haben eine hellere Chromatinstruktur.

Die Oligodendroglia zeigt ebenfalls große Vakuolen, die von feinen Plasmabrücken umscheidet sind.

An den Markfasern s finden sich ballonartige Auftreibungen, die Markfasern sind im Exsudatbereich schwächer angefärbt.

Kaninchen Nr. 35
Tötung nach 3 Stunden
Massive Hämorrhagien trifft man im Zentrum des Herdes im Subarachnoidalraum und in den oberflächlichen Rindenschichten an, wodurch die Pia von der Hirnoberfläche abgehoben ist. Die gliöse Grenzmembran um die hirneigenen Gefäße ist durchbrochen, geringe Erythrodiapedesen, die auf den perivaskulären Raum beschränkt sind, sieht man in den mittleren und tieferen Rindenschichten sowie im Marklager. Die ausgetretenen Erythrozyten erscheinen dichter gefärbt und ohne zentrale Aufhellung. Die Zahl der Eosinophilen, die dicht um die Gefäße des Subarachnoidalraumes gelagert sind, hat sich weiter vermehrt. Die Gefäße sind ebenfalls ödematös aufgelockert, die Kerne der Muskelzellen und die des Endothels sind geschwollen.
Im Lumen der Venen in der Peripherie des Herdes finden sich reichlich Eosinophile, von denen schon einzelne ins Hirngewebe ausgewandert sind.
Das Ödem breitet sich keilförmig bis an die Mark-Rinden-Grenze hin aus, ist noch stärker ausgeprägt, es ist am stärksten in den oberflächlichen Rindenschichten und nimmt nach der Tiefe hin allmählich ab. Noch ausgeprägter sind die Ganglienzellveränderungen; die Zellen der 2. und 3. BRODMAN'schen Rindenschicht haben eine bizarre Form, erscheinen kantig; gelegentlich zeigen sie sogar konkave Eindellungen der Zellwand zwischen den Dendritenabgängen. Das Plasma ist schwächer angefärbt, hat eine feinwabige oder mehr streifige Struktur. Der Kern ist geschrumpft und dichter angefärbt und meist wandständig. In der 5. BRODMANschen Schicht sind vorwiegend die großen Pyramidenzellen geschädigt. Die NISSL-Substanz zeigt deutliche Chromolyse, ist dicht um den Kern gelagert und sieht bröckelig wie eine geronnene Masse aus. An der Peripherie

der Zelle haben sich kleine Vakuolen gebildet, die nur noch von einem feinen basophilen Plasmasaum nach außen umscheidet sind. Der Kern ist deutlich verkleinert, ~~ist~~ dichter gefärbt und wandständig. Das Kernkörperchen zeigt Ausbuchtungen und vakuolige Aufhellungen. Dendriten sind nur noch gelegentlich zu sehen. Man hat den Eindruck, daß sie"abgeschmolzen" sind. In etwa entsprechen diese Veränderungen der "schweren Ganglienzellerkrankung" nach NISSL (1899). In den oberen und mittleren Rindenschichten ist die Oligodendroglia enorm vakuolig aufgetrieben, der hyperchromatische Kern an die Zellperipherie gedrängt.

Kaninchen Nr. 37
Titer 1:64 000. Tötung nach 4 Stunden
Wie bei den früher beschriebenen Tieren finden sich Hämorrhagien im Subarachnoidalraum, subpial und an den Gefäßen der oberen Rindenschichten in einem relativ kleinen Bereich. Die extravasalen Erythrozyten sind auch hier dichter gefärbt und haben ihre zentrale Aufhellung eingebüßt. Von den Gefäßen des Subarachnoidalraumes werden die Erythrozytenmassen von Eosinophilen und sogenannten Pseudoeosinophilen (die den menschlichen Neutrophilen entsprechen) durchsetzt (Abb. 7). Einige Eosinophile sind in die erste BROMMAWsche Schicht ausgeschwärmt. Die Blutungsherde sind von Fibrinfäden durchzogen. Die gequollenen Bindegewebsfasern mit ihren nekrotischen Kernen sind von Eosinophilen und Pseudoeosinophilen durchsetzt. Gelegentlich finden sich einige monozytäre und lymphozytäre Zellen. An den Arterien und Venen ist eine deutliche Schwellung der Intima und Auflockerung der Media und besonders der Adventitia zu erkennen, die Zellkerne sind vergrößert und chromatinärmer. Die Venen in der Peripherie des Herdes

Kaninchen Nr. 37/4 Stunden

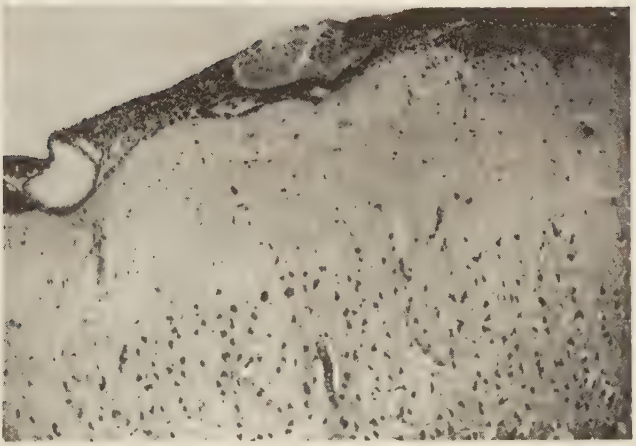


Abb. 7: Dichte Leukozyteninfiltration der weichen Häute, beginnende Einwanderung ins Hirngewebe (rechts im Bild), stark erweiterte Vene links. v.GIESON 125:1

zeigen gelegentlich Leukostase.
Die ödematöse Auflockerung des Hirngewebes ist geringer als bei Tier 35 und reicht nur bis in die 4. BRODMANsche Schicht. Auffällig ist, daß sich im tiefen längsverlaufenden Marklager eine starke Auflockerung bis weit nach lateral ausgebildet hat, so daß die einzelnen Markfasern wie in einem freien Raum zu liegen scheinen. Exsudat ist nicht nachweisbar.
Veränderungen an Nerven- und Gliazellen sind geringer und nur im Ödembereich feststellbar. Nur an den protoplasmareichen Nervenzellen sieht man ein aufgelockertes schwach gefärbtes feinwabiges Plasma, teilweise mit vakuoligen Auftreibungen und wie geronnen aussehende dichte NISSL-Substanz-Bröckchen. Der Kern ist stellenweise flach eingedellt und etwas geschrumpft. Das Kernkörperchen zeigt im Zentrum feine vakuolige Aufhellungen. Die Dendriten sind etwas geschwollen (beginnende schwere Zellerkrankung nach NISSL). Die Oligodendroglia ist stark vakuolig aufgetrieben, deren Zellkerne totale oder Kernwandhyperchromatose erkennen lassen (regressive Veränderung). Die gefäßnahen Astrozyten haben ein aufgequollenes Plasma und verdickte Fortsätze. Keine wesentlichen Markscheidenveränderungen.

Kaninchen Nr. 38
Rechts und links Trepanation. Rechts Serum aufgetropft, links physiologische Kochsalzlösung.
Tötung nach 6 Stunden.
Rechts: Die Hämorrhagien sind nur geringgradig, dagegen sind die Bindegewebsmaschen der weichen Häute dicht mit Eosinophilen und Pseudoeosinophilen - etwa in gleicher Mengenverteilung - infiltriert. Sie sind in geringer Zahl in die Hirnoberfläche ausgewandert.

Im Subarachnoidalraum finden sich auch einzelne lympho- und monozytäre Zellen und einige Histiozyten im Periadventitialraum der Arterien. Die stark erweiterten Venen enthalten im Lumen reichliche, meist am Endothel klebende eosinophile Granulozyten, die die Venenwand durchwandern. Auch hier trifft man auf Schwellung und Nekrose der Bindegewebsfasern, die von massenhaft Eosinophilen und Pseudoeosinophilen durchsetzt sind. Die extravasalen Erythrozyten zeigen gelegentlich Zerfallserscheinungen. Die Endothel- und Gefäßwandzellen sind geringgradig geschwollen.
Die ödematöse Auflockerung hat sich nur in der ersten BRODMANschen Schicht und an der Grenze zwischen Rinde und Mark ausgebildet.
Es ist das einzige Tier, bei dem sich eine leukozytäre Infiltration der weichen Häute über den Herdbereich hinaus bis nahe an die Hirnbasis ausgebildet hat.
Links: Außer einer leukozytären Infiltration der weichen Häute keine nennenswerten histopathologischen Veränderungen.
Die Nerven- und Gliazellen sind nur geringgradig verändert, die Gliazellen in der ersten BRODMANschen Schicht zeigen große Vakuolen im Plasma und einen geschrumpften hyperchromatischen Kern; die Ganglienzellen der zweiten und teils auch der dritten BRODMANschen Schicht zeigen die einfache Schrumpfung wie bei Tier 35 beschrieben.
Links keine Nerven- und Gliazellveränderungen.

Kaninchen Nr. 4o
Rechts und links Trepanation; rechts Serum, links physiologische Kochsalzlösung aufgetropft.
Tötung nach 8 Stunden.
Rechts: Makroskopisch war das Gehirn deutlich vorgewölbt.

Die weichen Häute sind von massenhaft Granulozyten durchsetzt, die in großer Zahl durch die Pia und von den kleinen Venen und Kapillaren ins Hirngewebe bis zur 4. BRODMANNschen Schicht ausgewandert sind. Besonders die Venen der Peripherie des Entzündungsherdes zeigen Leukostase. Im Subarachnoidalraum und subpial haben sich Hämorrhagien gebildet, aber auch an den oberflächlichen Venen der Rinde und des Marks.
Die gequollenen Bindegewebsfasern sind dicht von Eosinophilen durchsetzt.
Die Endothelkerne sind stark geschwollen. Das Ödem ist am stärksten in der 1. BRODMANNschen Schicht ausgeprägt und nimmt nach den tiefer gelegenen Schichten allmählich ab. Auffallend ist, daß sich auch hier im tiefen Marklager eine enorme Auflockerung des Gewebes ausgebildet hat, wodurch ein nahezu freier linsenförmiger "Hohlraum" entstanden ist, durch den nur einzelne Markfasern ziehen.
Auch hier trifft man in den oberen und mittleren Rindenschichten auf die Formen der einfachen Schrumpfung und der schweren Ganglienzellerkrankung, wie zuvor beschrieben, mit dem Unterschied, daß nun fast alle Zellen betroffen sind, am schwersten die protoplasmatischen Pyramidenzellen, sie sind stark angeschwollen, haben ein fast "leeres Plasma", in dem sich meist ringförmig eine wie geronnen aussehende krümelige basophile Plasmasubstanz findet. Die peripher gelegenen Vakuolen sind größer geworden; der Kern ist geschrumpft und dichter angefärbt. Es sind oft keine Dendriten mehr zu sehen, und die Zellgrenzen beginnen unscharf zu werden (Verflüssigungsprozess, SPIELMEYER 1922). Die Oligodendrogliazellen sind stark vakuolig aufgetrieben und zeigen Kernwandhyperchromatose.

Die Markfasern sind in der Umgebung der Markblutungen geschwollen und kolbig aufgetrieben.
Links: Leuko- und Erythrodiapedesen nur geringgradig, im tiefen Marklager jedoch eine erhebliche Auflockerung.

Kaninchen Nr. 39
Behandelt wie Tier 4o, Tötung nach 12 Stunden.
Makroskopisch war die Hirnoberfläche rechts stärker vorgewölbt als links.
Rechts: An der Mark-Rindengrenze hat sich eine große Blutung gebildet, die von einem starken Ödem umgeben ist. Das Ödem setzt sich nach medial in dem längsverlaufenden Marklager fort. Hämorrhagien finden sich auch im Subarachnoidalraum und um einige Venen in der Rinde. In den weichen Häuten ist die Zahl der Eosinophilen zurückgegangen, die zeigen teilweise regressive Veränderungen wie Hypersegmentation, oft sind sie von einem hellen Hof umgeben. Sie sind in großer Zahl auch in die oberen Rindenschichten ausgeschwärmt und sind oft zu dreien oder vieren um eine Ganglienzelle gelagert.

Die Wand der Arterien im Subarachnoidalraum ist stark ödematös durchtränkt, die Intima und die Endothelkerne sind geschwollen, in dem periadventitiellen Raum finden sich Lympho- und Monozyten und einige Granulozyten.

Die stark erweiterten Gefäße um und innerhalb der Blutung an der Mark-Rindengrenze haben teils stark geschwollene, teils aber auch hyperchromatische Kerne.

Am Endothel der maximal erweiterten Venen kleben stellenweise dicht gelagert Granulozyten und auch einzelne Rundzellen, die alle die Wand durchsetzen. Die Kapillaren und Venen sind prall mit Erythrozyten gefüllt.

Die Veränderungen an Nerven- und Gliazellen gleichen im wesentlichen denen, die bei Tier 4o geschildert wurden. Nur das Eine ist noch zu erwähnen, daß sich große geschwollene Astrozyten um die Rindengefäße finden, sie haben einen meist ovalen Kern mit 2-3 kernkörperchenartigen Gebilden.
Die Markscheiden zeigen in der Umgebung der genannten Blutung enorme kolbige Auftreibung.
Links: Leukozyteninfiltration der weichen Häute nur gering, kleine purpuraähnliche Erythrozytenansammlungen an der Mark-Rindengrenze, enorme linsenförmige Auflockerung des tiefen Marklagers in den mehr kaudal gelegenen Schnitten. Keine nennenswerten Veränderungen an Glia und Nervenzellen.

Kaninchen Nr. 41
Behandlung wie bei Tier 4o, Tötung nach 18 Stunden.
Makroskopisch war das Gehirn rechts über die Knochenebene vorgewölbt und von einem blauroten blutigen Belag bedeckt. Links nur geringe Vorwölbung. (Abb. 8)
Rechts: Im Zentrum hat sich eine massive subpiale Blutung gebildet, wodurch die Gefäßbindegewebsschicht der weichen Häute etwa o,8 bis 1 mm von der Hirnoberfläche abgedrängt worden ist (Abb. 9). Von diesen Gefäßen sind Eosinophile teils in breiter Front, teils straßenartig in diese Blutung vorgedrungen, welche von weiten Fibrinmaschen durchzogen ist. In dem gefäßnahen Bereich sind die Erythrozyten zum größten Teil zerfallen, man sieht eine krümelige blass eosinrote Masse, stellenweise sogar kleine Seen mit verflüssigten schmutzig-roten homogenen Massen. Weiter von den Gefäßen entfernt sind die Erythrozyten bis zum Hirngewebe gut erhalten, wo sich nur einzelne Granulozyten und wenig Fibrin finden.

Kaninchen Nr. 41/18 Stunden

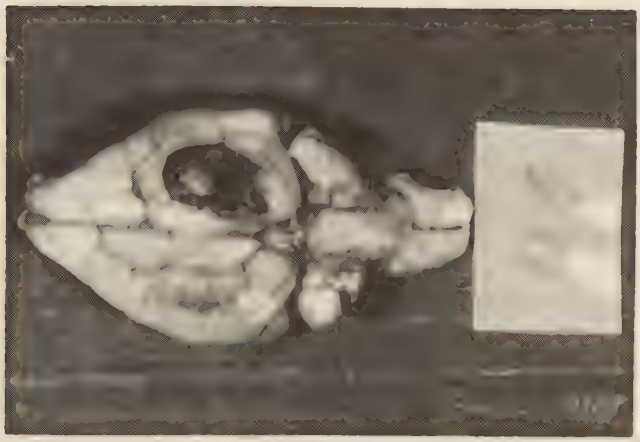


Abb. 8: Deutliche Vorwölbung des Gehirns, blutig-hämorrhagischer Belag, Erweiterung der Venen in der Peripherie.

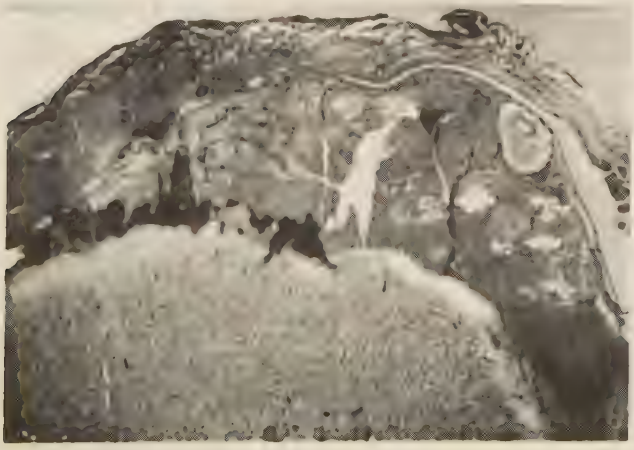


Abb. 9: Gefäß-Bindegewebsschicht durch die massiven Hämorrhagien vom Hirngewebe 1 mm abgedrängt. HE 10:1

Die Bindegewebsfasern sind gequollen, die Fibrozytenkerne zeigen Kernwandhyperchromatose. Die Wand der Arterien ist stark verdickt und weist eine hyalinartige leuchtend rote Farbe auf. Die Intima ist ebenfalls stark angeschwollen, im perivaskulären Bindegewebe finden sich dichte Ansammlungen von lympho-histiozytären Zellen. Die Venen sind maximal erweitert, am Endothel kleben in großer Zahl Lympho- und Monozyten und Granulozyten, die die Wand durchsetzen. Die Gefäße, die durch diese subpialen Erythrozytenmassen zum Gehirn ziehen, haben eine stark aufgelockerte Wand, geschwollene Kerne und gelegentlich auch Kernwandhyperchromatose. Auch über der Gefäßbindegewebsscheide finden sich ältere, von Fibrinmaschen und Eosinophilen durchsetzte Blutungen. Diese werden schließlich von einem dichten Fibringeflecht nach außen begrenzt. Zu erwähnen ist noch, daß man schon Wucherungen von Fibroplasten sehen kann, welche einen großen ovalen locker strukturierten Kern haben, manchmal mit einem Kernkörperchen. Vom medialen Rand des Herdes gehen zahlreiche Gefäße mit Hämorrhagien ab, die bis ins Mark zu verfolgen sind. Das Marklager ist bis nahe an den Ventrikel stark aufgelockert und von Erythrozyten durchsetzt. Auch hier sind zahlreiche Granulozyten in die Blutungsherdchen ausgeschwärmt. In der ganzen Rinde finden sich eosinophile Granulozyten einzeln oder in kleinen Gruppen von 3 oder 4, am zahlreichsten in den oberen 2 Schichten. Sie haben oft eine deutliche örtliche Beziehung zu den Ganglienzellen; jedoch sah man bei genauer Betrachtung mit Ölimmersion keine intrazellulär gelegenen Granulozyten. Veränderungen an Nerven- und Gliazellen: Die Ganglienzellen der 2. und 3. BRODMANNschen Schicht zeigen auch hier das Bild der einfachen Schrumpfung mit teils

streifigen, teils feinwabigen Aufhellungen im Plasma; die Dendriten sind leicht geschwollen und lichter gefärbt und sind über weite Strecken verfolgbar. Die Kerne sind geschrumpft.
In der 4. bis 6. BRODMANschen Schicht finden sich die Formen der schweren Zellerkrankung noch stärker ausgeprägt als bei früher beschriebenen Tieren mit kürzerer Überlebenszeit (Abb. 10). Das Plasma ist bei den einen noch stärker aufgehellt, bei den anderen die Vakuolen noch größer und die wie geronnen aussehenden Farbverdichtungen haben sich feinkörnig diffus über die Zelle ausgebreitet. Der Zelleib ist bei den einen unscharf begrenzt, bei den anderen bläschenartig aufgetrieben ohne erkennbare Dendriten. Der Kern ist geschrumpft und an die Zellperipherie gedrängt. Das Kernkörperchen zeigt bei den schwerst veränderten Zellen eine dichte Anfärbung mit eigentümlichen Glanz.
Die Trabantzellen sind vakuolig aufgetrieben und zeigen Kernwand- und Totalhyperchromatose. Die übrige Oligodendroglia ist stark vakuolig angeschwollen. In der 4. BRODMANschen Schicht haben sich schon progressive protoplasmatische Gliazellen gebildet, sie haben ein feines schwach basophiles Plasma mit mehreren kleinen Vakuolen und feinen kurzen Fortsätzen. Die Kerne sind etwas kantig geformt und enthalten 2-3 Kernkörperchen.

In dem von Erythrozytenmassen durchsetzten Marklager sind die Markscheiden stark aufgeschwollen und zeigen enorme kolbige Auftreibungen.
Links: Leukozyteninfiltration und Fibrinausschwitzung in den weichen Häuten, prall gefüllte Venen, starke ödematöse Auflockerung des Marklagers mit einigen kleinen Erythrodiapedesen.

Kaninchen Nr. 41/ 18 Stunden

Abb. 1o: Schwere Zellerkrankung nach NISSL, Vakuolen in Nervenzellen deutlich erkennbar. Thonin-NISSL-Färbung 4oo/1

Zusammenfassende Betrachtung

Überblickt man die Veränderungen nach den einzelnen Zeitintervallen, so kann man, von den individuellen quantitativen Reaktionsschwankungen bei den einzelnen Tieren abgesehen, eine deutliche Zunahme der exsudativen Prozesse feststellen.

Das Ödem, das sich in der ersten halben Stunde schon bis an die Mark-Rinden-Grenze ausgebreitet hat, ist nach drei Stunden ins Marklager vorgedrungen, nach 4 Stunden sind die Markfasern des tiefen Marks weit auseinandergedrängt; im weiteren Verlauf breitet es sich in diesem vorwiegend nach lateral und kaudal aus. Eiweißreiches Exsudat konnte nur gelegentlich um die Markblutungen herum nachgewiesen werden.

Die Erythrodiapedesen haben sich nach einer halben Stunde vorwiegend an den Piagefäßen und den oberflächlichen in die Rinde einstrahlenden Venen ausgebildet. Auffallend ist, daß man schon nach 75 Minuten im medialen Marklager fleckförmige Erythrozytenansammlungen antrifft. Nach 8 Stunden und besonders nach 12 Stunden sieht man dann im oberen Marklager nahe der Mark-Rinden-Grenze teils größere Blutungen. Zuerst also sieht man Hämorrhagien nur an der Oberfläche, dann an der Mark-Rinden-Grenze und schließlich nach 18 Stunden nahezu über die ganze Rinde ausgebreitet. Sie sind zu dieser Zeit am stärksten ausgeprägt, ausgehend von den Piagefäßen, so daß die weichen Häute mit den Gefäßen etwa 1 mm im mikroskopischen Präparat von der Rindenoberfläche abgedrängt wurden. Auch über der Gefäßbindegewebsschicht fand sich eine etwa 1/2 mm dicke Auflagerung von Erythrozytenmassen, die von reichlich Fibrinfasern durchflochten waren.

Schon nach 4 Stunden erkennt man Zerfallserscheinungen an den Erythrozyten und beginnenden Abbau.

Leukodiapedesen treten schon nach 1/2 Stunde an den Piavenen und den Venen im Randgebiet des Herdes in der Rinde auf, wo sie mit einer Leukostase verbunden sind. Nach 75 Minuten hat sich schon eine deutliche perivaskuläre Leukozyteninfiltration ausgebildet, vorwiegend aus Eosinophilen bestehend; schließlich nach 4 Stunden sind die weichen Häute dicht von Eosinophilen durchsetzt. Zu dieser Zeit fangen sie an, in die Hirnrinde auszuwandern, nach 8 Stunden haben sie schon die 4. BRODMANsche Schicht erreicht und nach 18 Stunden trifft man sie in der ganzen Rinde und gelegentlich auch im Marklager an. Sie zeigen eine deutliche örtliche Beziehung zu den veränderten Nervenzellen, jedoch konnte man nach genauer Durchsuchung mit Ölimmersion keine intrazellulär gelegene Eosinophile sehen.
Schon sehr frühzeitig durchsetzen die Eosinophile die Erythrozytenhaufen und die gequollenen Bindegewebsfasern. Zerfallserscheinungen treten nach 6 bis 8 Stunden auf.

Fibrinausschwitzungen erkennt man schon nach einer halben Stunde um die Gefäße der weichen Häute und nach 75 Minuten fibrinöse Auflagerung auf der Arachnoidea.

Nicht so eindeutig ist das Auftreten der Lympho- und Monozyten. Deutlicher in Erscheinung treten sie nach 6 bis 8 Stunden, wo sie mehr perivaskulär gelegen sind. Nach 12 Stunden und besonders nach 18 Stunden sieht man sie in größerer Menge sowohl intravasal wie in der Wand der stark erweiterten Venen als auch perivaskulär.

Leukostase trifft man bei allen diesen Tieren vorwiegend im Randbezirk der Rinde an. Die starke Dilatation der

Venen nimmt mit größerwerdenden Zeitabständen immer mehr zu. Von Anfang an sind die Arterienwände stark ödematös aufgelockert , teils mit deutlicher Vakuolenbildung in den Mediazellen. Ebenso ist die Intima bei all diesen Tieren deutlich gequollen. Nach 18 Stunden sah man an den Arterien eine hyalinartige Verdickung der Wand. Die Endothelkerne der stark erweiterten Kapillaren und Venen sowie der etwa normal weiten Arterien waren geschwollen, chromatinärmer und vergrößert, wodurch besonders bei den Arterien die Kerne ins Lumen hineinragten.

Schon im Anfangsstadium nach einer halben Stunde sind die Bindegewebsfasern im periadventitiellen Raum deutlich gequollen, die Fibrozytenkerne zeigen Pyknose. Nach 75 Minuten trifft man in den weichen Häuten auch ohne örtliche Beziehung zu den Gefäßen herdförmig gequollene Fasern und pyknotische Fibrozytenkerne an. Nach 3 bis 4 Stunden werden sie von Granulozyten durchsetzt und bekommen dann eine mehr basophile schwach violette Farbe.
Nach 18 Stunden sprossen neue Fibroblasten vorwiegend in Gefäßnähe aus.

Auch an Ganglien- und Gliazellen erkennt man eine deutliche Progredienz der Veränderungen. Die Oligodendrogliazellen zeigen nach einer halben Stunde vakuolige Auftreibungen mit Kernschwellung und gelegentlich bei den Trabantzellkernen der veränderten Nervenzellen Kernwandhyperchromatose. Im weiteren Verlauf werden die Vakuolen größer, der Kern pyknotisch und an die Zellwand gedrängt. Nach 12 und besonders nach 18 Stunden trifft man gelegentlich auf Formen der Karyorrhexis (Maulbeerform).
Recht frühzeitig trifft man auf Mikrogliazellen, die verdickte Zellfortsätze und kleine Vakuolen aufweisen.

Ebenso erkennt man nach 12 Stunden eine Anschwellung des Plasmas und der Zellfortsätze bei den Astrozyten in Gefäßnähe.
Zum ersten mal treten deutlich proliferierte Gliazellen in den mittleren Rindenschichten nach 18 Stunden auf.

Nach einer halben Stunde zeigen zuerst nur die protoplasmareichen Ganglienzellen deutliche Veränderungen. Die Dendriten und der Zelleib sind deutlich geschwollen. Die basophilen NISSL-Schollen lassen sich nicht mehr differenzieren, sie verklumpen; denn man sieht eine dicht gefärbte unscharf begrenzte basophile Masse teils wandnah und kegelförmig dem Kern aufsitzend, teils ringförmig um den Kern gelagert, wobei sowohl zum Kern wie zur Zellwand ein nahezu leerer Raum besteht. Auch an den geschwollenen Dendriten kann man oft eine dichter gefärbte wandständige basophile Masse erkennen. Im weiteren Verlauf verteilt sich diese veränderte Plasmasubstanz feinkörnig über den ganzen Zelleib, die Zelle schwillt weiter an, rundet sich unter Verlust der Dendriten ab und die Zellgrenzen werden unscharf. Das Verhalten des Kerns ist etwas unklar, einmal sieht man ihn stark geschrumpft und dichter gefärbt, ein andermal auch geschwollen. An anderen Ganglienzellen treten schon frühzeitig aber seltener wandständige kleinere Vakuolen auf, die im weiteren Verlauf größer werden, den schrumpfenden Kern gleichsam an die Zellwand drängen und nur noch schmale Plasmabrücken freilassen. Solche kann man schon nach 3 Stunden beobachten. Mit der Zunahme der exsudativen Veränderungen werden auch die kleineren und protoplasmaärmeren Nervenzellen betroffen. Man kann beobachten, daß die Ganglienzellveränderungen in einem direkten Verhältnis [illegible] der [illegible] stehen.

Deutliche Markscheidenquellung und kolbige Auftreibungen sind erst nur um die Blutungsherde anzutreffen.

2. Gruppe: Stadium der Nekrose und der Proliferation. In dieser Gruppe sind die Tiere Nr. 42, 43, 23, 44 und 2o mit Überlebenszeiten zwischen 24 Stunden und 4 1/2 Tagen zusammengefasst.

Kaninchen Nr. 42
Rechts und links Trepanation, rechts das spezifische Antigen, links physiologische Kochsalzlösung aufgetropft. Tötung nach 24 Stunden.
Makroskopisch war das Gehirn bei der Sektion über die Knochenebene vorgewölbt und war von zahlreichen Hämorrhagien durchsetzt. Links nur gering vorgewölbt (Abb. 11, 12, 13).
Mikroskopisch erkennt man rechts massive Hämorrhagien im Subarachnoidalraum, die jedoch die Pia nur stellenweise von der Hirnoberfläche abgehoben haben. Besonders von der Peripherie des Herdes ziehen Gefäße mit Erythrodiapedesen straßenartig bis ins Marklager, wo sich extravasale Erythrozytenansammlungen teils diffus zwischen den Markfasern, teils aber auch in dichten Haufen finden, in deren Zentrum sich eine bröckelige, leuchtend eosinrote Masse mit Kerntrümmern erkennen lässt. Um die Markblutungen kann man reichlich eiweißreiches Exsudat nachweisen, das in der MASSON-GOLDNER-Färbung eine grüne Farbe annimmt. Die Eosinophilen, welche die Blutungsherde durchsetzt haben, zerfallen mehr und mehr.

Quellung und Nekrose sieht man besonders deutlich in einem Stück der Dura, in der sich auch kleinere Hämorrhagien entwickelt haben; sie wird von Rande her von dichten

Kaninchen Nr. 42/24 Stunden

Abb. 11: Aufsicht

Abb. 12: Seitenansicht

Kaninchen Nr. 42/ 24 Stunden

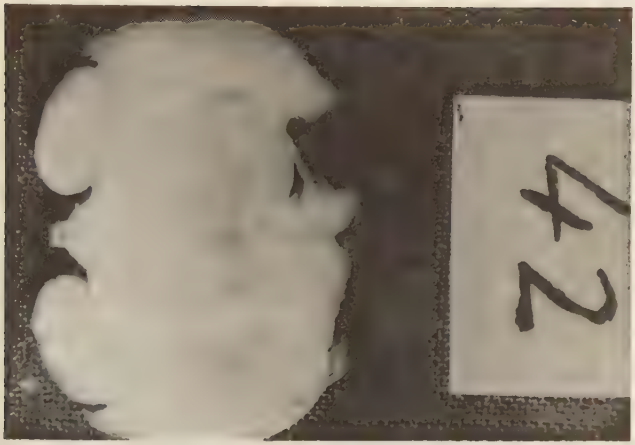


Abb. 13: Frontalabschnitt

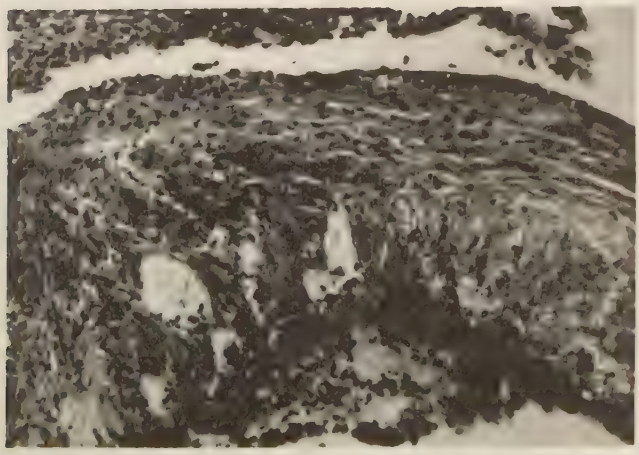


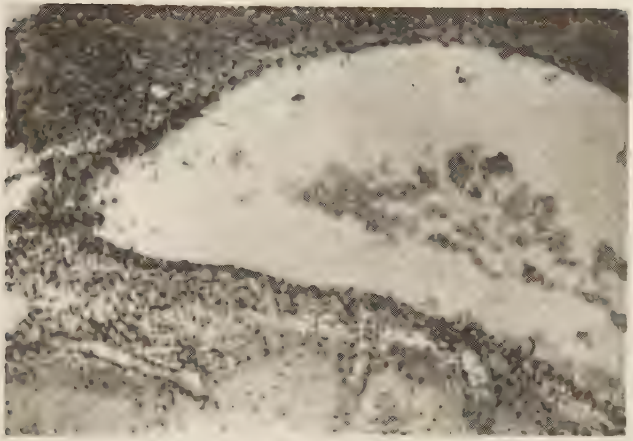
Abb. 14: Ausschnitt aus der Dura im Herdbereich (s. Text). HE 64:1

Ansammlungen von Granulozyten durchsetzt (Abb. 14).

An mehreren maximal erweiterten Venen erkennt man Endothelwucherungen, die ins Lumen hineinragen (Abb. 15). Mehrere große ovale helle Kerne liegen in einer schwach gefärbten homogenen Plasmasubstanz, gelegentlich sieht man auch zwei dicht zusammenliegende Kerne, die dunkler gefärbt und kleiner sind. Einmal konnte man eine Mitose in der Metaphase sehen (Abb. 16). Von der Adventitia der Gefäße wuchern reichliche Fibroblasten aus, gelegentlich mit einem Nukleolus im Kern; sie dringen in die Massen von zerfallenden Erythrozyten und Granulozyten vor. In ihren Maschen finden sich Lympho- und Monozyten, Histiozyten und Gitterzellen. An den Gefäßen mit Erythrodiapedesen in Rinde und Mark erkennt man Kernwandhyperchromatose und selten auch Kernpyknose. Oft sind die Gefäße durch die ausgetretenen Erythrozyten komprimiert; daneben sieht man aber auch maximal erweiterte und prall mit Erythrozyten angefüllte Venolen und Kapillaren.

Man findet verschiedene morphologische Veränderungen an den Ganglienzellen der Rinde, die in etwa der schweren Ganglienzellerkrankung nach NISSL entsprechen. In der überwiegenden Mehrzahl sieht das Plasma wie fein bestäubt und körnelig aus (Chromolyse), meist mit einem hellen Hof um den Kern, der schon deutliche Chromatinverklumpung zeigt (Abb. 10). Der Zelleib wie die Dendriten sind geschwollen, die Dendriten haben teilweise mächtige Auftreibungen in ihrem Verlauf. Weniger häufig zeigt das Plasma eine locker krümelig geronnene Beschaffenheit; bei diesen bläschenförmig abgerundeten Zellen ist der Kern geschrumpft und dichter angefärbt, Dendriten sind nicht erkennbar. Selten trifft man auf Ganglienzellen - vorwiegend in Nähe der Hämorrhagien - , die stark vakuolig

Kaninchen Nr. 42/ 24 Stunden



15: Maximal erweiterte Vene im Subarachnoidalraum
HE 125/1

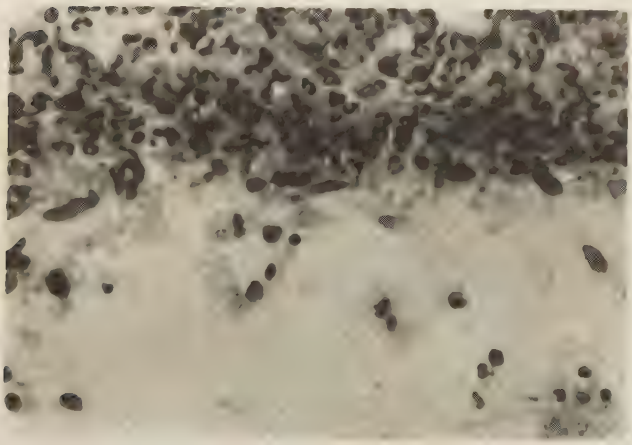


Abb. 16: Ausschnitt aus Abb.15; Endothelwucherung mit Mitose. HE 525:1

aufgetrieben sind. Der deformierte und geschrumpfte Kern ist ganz an die Zellperipherie gedrängt, von ihm gehen schwach gefärbte Plasmabrücken aus. Ebenfalls selten erkennt man die Formen der Neuronophagie, in großen sich verflüssigenden Nervenzellen finden sich mehrere runden Gliakerne mit lockerer heller Struktur.
Nahe der Oberfläche und in der Umgebung der hämorrhagischen Blutungsherde hat sich progfessive Mikroglia gebildet, die einen stäbchenförmigen oder wurstartigen Zellkern und einen schwach basophilen Plasmasaum mit spitz auslaufenden Fortsätzen haben.
Die Markfasern lassen enorme ballonartige Auftreibungen und bröckeligen Zerfall sowie eine schwächere Anfärbbarkeit erkennen.
Das Ependym des Seitenventrikels zeigt Zellproliferation und Abstoßung einzelner nekrotischer Zellen.

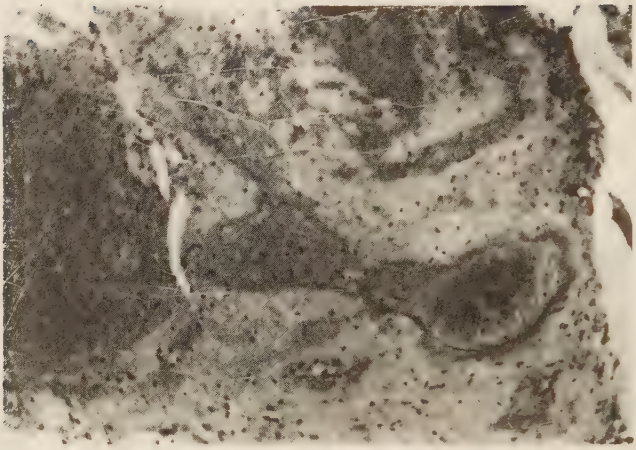
Links: Keilförmiges Ödem bis ins Mark, im tiefen Marklager linsenförmige Ausweitung, Erythro- und Leukodiapedesen im Subarachnoidalraum, stellenweise Faserquellung und Nekrose. Die Ganglienzellveränderungen nur geringgradig.

Kaninchen Nr. 43
Titer 1:16 ooo, Behandlung wie bei Tier 42, nach 18 Stunden etwa spastische Hemiparese der Hinterbeine, bis zur Tötung nach 36 Stunden anhaltend.
Makroskopisch war das Gehirn rechts und links bis tief ins Marklager von Hämorrhagien durchsetzt und rechts viel stärker als links hervorgequollen.
Rechts ist die Kontinuität des Hirngewebes in Folge der multiplen Hämorrhagien und der beginnenden Nekrose nicht mehr erhalten. Es quillt färmlich heraus. Die Hämorrhagien setzen sich im tiefen Marklager bis weit nach lateral und kaudal fort. In oberflächlichen Rindenschichten erkennt

man frische Blutungen, die von einem Fibrinmantel umgeben sind und die in den krümeligen, schwach eosingefärbten Feldern mit zerfallenden Erythrozyten und Granulozyten liegen.
Auch enorm erweiterte prall gefüllte Venen mit nekrotischer Wand trifft man hier an. Es handelt sich wohl um verschiedene Blutungsschübe (Abb. 17).
Die weichen Häute sind völlig nekrotisch geworden. In den Randgebieten sind sie von gut erhalten Erythrozyten und Granulozyten durchsetzt. Die Venen sind prall gefüllt; um die Gefäße erkennt man eine lymphohistiozytäre Reaktion und neu aussprossende Fibroblasten. Die Intima der Arterien ist hier stark verdickt. Die Endothelzellkerne sind geschwollen. Die diffusen Blutungen im Marklager sind von Exsudatmassen umgeben (Abb. 18). Die Hämorrhagien sind in den Seitenventrikel eingebrochen.

Im Zentrum trifft man sehr häufig auf typische ischämische Ganglienzellerkrankungen (Abb. 19) (SPIELMEYER). Die Zellen sind verkleinert, lassen in etwa noch ihre Form erkennen, das Plasma ist im Nissel-Bild blass gefärbt und homogen bläulich, im H.E.-Bild dagegen ist es eosinfarben. Andeutungsweise kann man noch die Abgänge der Dendriten erkennen. Der Kern ist in der Regel ebenfalls verkleinert, rund bis oval und hyperchromatisch. Wenn das Kernkörperchen überhaupt noch erkennbar, ist es sehr dicht angefärbt oder es zeigt eine zentrale Aufhellung und Ausbuchtung von Chromatinsubstanz. Im Kern selbst liegen intensiv gefärbte Chromatinbrocken. Gelegentlich erkennt man Nervenzellen, die den eben beschriebenen ähneln. Sie zeigen die sog. "perizellulären Inkrustationen" nach NISSL, das sind intensiv blau gefärbte, verschieden große Kügelchen, die der Zellwand von außen anliegen.

Kaninchen Nr. 43/36 Stunden



17: Frische Blutungsherde von Fibrinmantel umgeben. HE 125:1

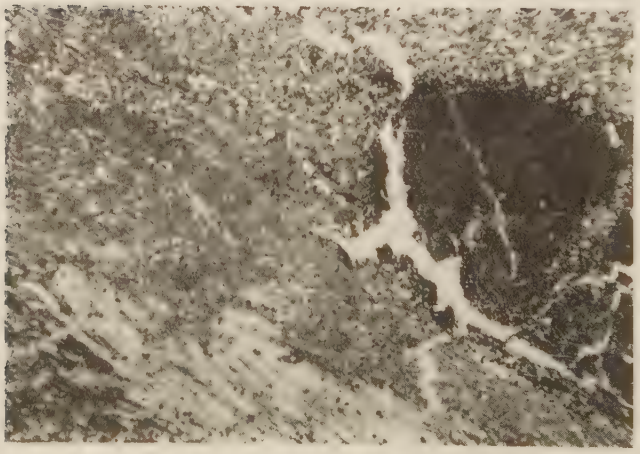


Abb. 18: Massive Hämorrhagie im tiefen Marklager mit Exsudatmassen. MASSON-GOLDNER 125:1

Kaninchen Nr. 43/36 Stunden

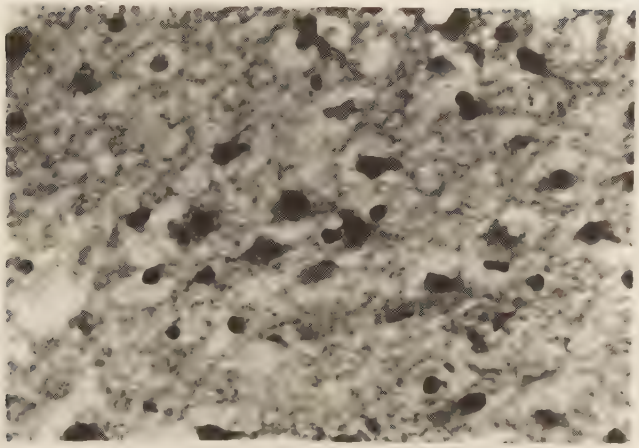


Abb. 19: Ischämische Ganglienzellnekrosen
HE 525:1

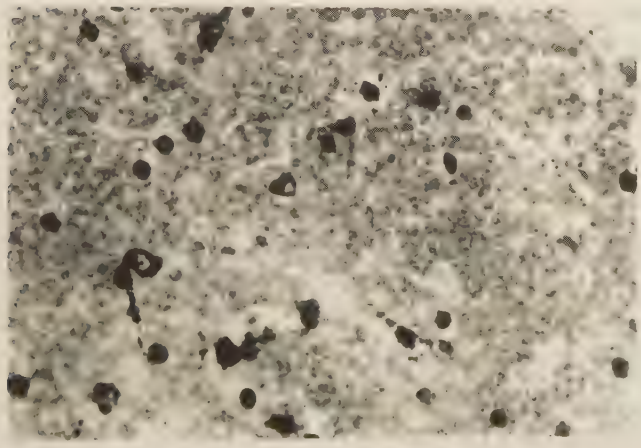


Abb. 20: Gliazellen mit Hämosideringranula bis in die Zellfortsätze (links im Bild). HE 525:1

An den Spindelzellen der 6. BRODMANNschen Schicht kann man riesenhafte vakuolige Auftreibungen sehen mit schwach gefärbten Plasmabrücken und einem dichten verkleinerten Kern, der ganz an die Zellperipherie gedrängt ist.

Die Oligodendroglia zeigt in der Rinde Kernpyknose und Karyorrhexis; im Markbereich dagegen sieht man sehr häufig stark aufgeschwollene Gliakerne, die der Oligodendroglia zuzurechnen sind.
Im Mark haben sowohl Gliazellen wie Eosinophile Hämosideringranula phagocytiert, die sich bei den Gliazellen auch in den Zellfortsätzen nachweisen lassen (Abb. 2o). Gliazellen am Rande der Blutung haben mehr Hämoglobin und Exsudat aufgenommen, wie sich durch die MASSON-GOLDNER-Färbung zeigen läßt (Hämoglobin leuchtend rot, Exsudat grün). Es sind die progressiv veränderten Astrozyten stark vermehrt, sie zeigen große ovale bis runde helle Kerne und ein blass homogenes basophiles Plasma, von dem feine Fortsätze ausgehen.
Die Markfasern sind enorm vakuolig aufgetrieben, teils liegen dichte Verklumpungen und bröckelig zerfallene Myelinmassen im Bereich der diffusen Blutungen. Am Ependym erkennt man nekrobiotische Kernveränderungen und Abstoßung von nekrotischen Ependymzellen.

Links: Im wesentlichen gleicht das histopathologische Bild dem auf der rechten Seite, jedoch erstrecken sich die Hämorrhagien nicht nach lateral und caudal.

Kaninchen Nr. 23
Trepanation nur rechts. Tötung nach 44 Stunden.
Makroskopisch sah das Gehirn an der behandelten Stelle nekrotisch-hämorrhagisch aus und war deutlich vorgewölbt.

Das nekrotisch-hämorrhagische Hirngewebe reicht trichterförmig bis ins tiefe Marklager. Es enthält massenhaft zerfallene Erythro- und Granulozyten und Kerntrümmer. Im Randgebiet finden sich im Subarachnoidalraum ältere von Fibrinfäden durchzogene Hämorrhagien, die die Pia abgehoben haben. Erythrodiapedesen erkennt man auch im Randgebiet der Rinde und des Marklagers um kleinere Venen und Kapillaren. Diese Randgebiete sind stark ödematös aufgelockert, im Mark hat sich reichlich Exsudat angesammelt, das zahlreiche Makrophagen mit kleinen dicht gefärbten Kernen enthält; sie haben Hämoglobin und Exsudat aufgenommen.
Die Arterien zeigen Quellung der Intima und Proliferation der Endothelzellen.

In dem ödematös aufgelockerten Randgebiet der Nekrose sieht man die Formen der schweren Ganglienzellerkrankung nach NISSL, der ischämischen Ganglienzellnekrosen und der Neuronophagie, wie früher beschrieben. Die Trabantzellkerne zerfallen karyorrhektisch. In der ersten NISSLschen Schicht der Peripherie trifft man auf zahlreiche progressive Mikrogliazellen mit verdickten Fortsätzen und stäbchen- bis wurstförmigen Kernen. In den tieferen Schichten überwiegt mehr die progressive Oligodendroglia, ohne Plasmasaum und mit hellem ovalen bis runden Kern.

Im Marklager, das bis weit lateral stark ödematös aufgelockert und von Erythrozytenmassen durchsetzt ist, findet sich eine deutliche Proliferation von Mikrogliazellen, die mehr rundliche bis kantige Kernformen aufweisen und ein fein granuliertes basophiles Plasma mit feinen und feinst verzweigen Fortsätzen haben. Auch sogenannte Gliarasen (3 bis 4 dicht zusammen liegende Kerne in einer homogenen Plasmasubstanz) treifft man hier an.

In Kapillarnähe und um das Ependym des Seitenventrikels haben sich zahlreiche protoplasmatische Astrozyten mit hellem ovalen Kern und streifigem Plasma und dicken glatten Fortsätzen gebildet.
Am Ependym werden zu Grunde gegangene Ependymzellen abgestoßen.
Die Markfasern sind teils stark vakuolig aufgetrieben, teils bröckelig zerfallen.

Kaninchen Nr. 44
Titer 1:16 000 , Behandlung wie bei Tier 42, Tötung nach 3 Tagen und 12 Stunden.
Makroskopisch war rechts eine gelbliche Verfärbung der Hirnoberfläche und eine deutliche Vorwölbung erkennbar, links völlig unauffällig.
Rechts: Bei diesem Tier ist keine tiefgreifende Nekrose eingetreten.
In den weichen Häuten finden sich ältere Hämorrhagien mit zerfallenden Erythrozyten, die mit dichten Fibrinfasern durchzogen sind. Perivaskulär hat sich eine geringgradige Infiltration von Histiozyten und Lymphozyten und eine Wucherung von Fibroblasten entwickelt. Vereinzelte Eosinophile trifft man in den weichen Häuten an. Die Erythrodiapedesen an einzelnen oberflächlichen Rindenvenen sind auf den perivaskulären Raum beschränkt. Teils in den Maschen der Pia, teils direkt unter der Pia sind große Gitterzellen und Hämosiderinspeicherzellen zu sehen; sie haben einen dicht strukturierten und kantigen Kern.

Deutliche vakuolige Auftreibungen haben nur die großen Pyramidenzellen der 5. BECHTEREWschen Schicht und die großen Spindelzellen der 6. Schicht. Ob die übrigen Ganglienzellen krankhaft verändert sind, läßt sich nicht

mit Sicherheit sagen.
Dagegen beherrscht die progressive Glia das Bild:
In den oberen 3 Schichten finden sich zahlreiche progressive Mikrogliazellen; um die Gefäße in Rinde und Mark sind die Astrozyten stark vermehrt, sie haben reichlich Protoplasma, einen runden bis ovalen hellen Kern, gelegentlich auch 2-3 kernkörperchenartige Gebilde; die Protoplasmafortsätze sind deutlich verdickt; oft zeigen sie im Protoplasma mehrere kleine vakuolige Aufhellungen.
An den Markscheiden finden sich nur geringe kolbige Auftreibungen.
Links: Rundzellinfiltrate und Wucherung von Fibroblasten in den weichen Häuten, Marklager ödematös aufgelockert, geringe Proliferation von Gliazellen.

Kaninchen Nr. 2o
Titer 1:25 ooo. Nur rechts Trepanation und Auftropfen des Antigens. Tötung nach 4 Tagen und 14 Stunden.
Makroskopisch war das Gehirn an der behandelten Stelle vorgewölbt und etwas verhärtet.
Mikroskopisch: Die Nekrose reicht bis ins tiefe Marklager, sie ist von einem ödematös aufgelockerten Übergangsgewebe umgeben(Abb. 21). Die noch erhaltenen weichen Häute in der Peripherie zeigen ältere Hämorrhagien mit zerfallenden Erythrozyten und Granulozyten. Um die Gefäße haben sich sowohl im Subarachnoidalraum wie in der Rinde dichte Rundzellinfiltrate (Lympho- und Histiozyten) entwickelt.
Von der Pia wuchern Fibroblasten aus, in deren Maschen sich reichlich Makrophagen finden, die teils Hämosiderin, teils Zelldetritus gespeichert haben. Von den Gefäßen des Übergangsgewebes und der noch erhaltenen Peripherie wuchern Angioblasten aus (Abb. 22 und 24), die wie die gewucherten Endothelzellen einen hellen, großen ovalen

Kaninchen Nr. 2o/4 1/2 Tage

Abb. 21:
Links: schmaler Streifen von normaler Rinde.
Mitte: Übergangszone, Gefäße mit lymphohistiozytärer Reaktion.
Rechts: Nekrose
MASSON-GOLDNER 3o:1

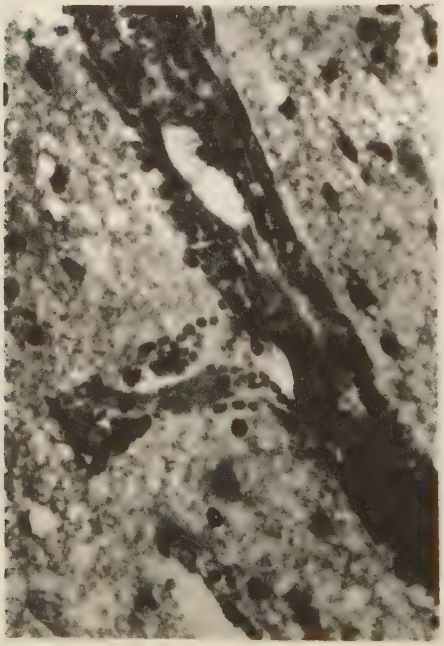


Abb. 22:
Übergangszone
Rindengefäß mit Endothelwucherung und Erythrodiapedesen.
Starkes perivaskuläres Ödem. MASSON-GOLDNER
525:1

Kern haben, meist mit einem Kernkörperchen. Die Gefäße des Übergangsgewebes zeigen teilweise, besonders an der Oberfläche, Hämorrhagien, die von einem dichten Fibrinmantel umgeben sind; nach der Tiefe zu finden sich nur noch geringgradige Erythrodiapedesen (Abb. 23).

Wenn man vom Gesunden bis zur Nekrose die Ganglienzellen betrachtet, kann man alle Stufen des Ganglienzelluntergangs beobachten. Zuerst zeigen sie kleinere vakuolige Aufhellungen oder Gerinnung der NISSL-Schollen und Verklumpungen, dann werden die randständigen Vakuolen immer größer, der Zelleib rundet sich unter Verlust der Dendriten zu einem Bläschen ab, der Kern wird pyknotisch und an die Peripherie gedrängt. (Abb. 23 und 24)
Bei den Zellen mit Gerinnung der NISSL-Schollen wird das Plasma mehr und mehr feinkörnig und schwach gefärbt unter Vergrößerung, bis die Zellgrenzen nicht mehr scharf sind und sich die feinkörnige Plasmasubstanz in die Umgebung zu ergiessen scheint. Bei einigen von diesen sich verflüssigenden Zellen konnte man eigenartige Kernformationen antreffen: der Kern war bläschenartig angeschwollen, in ihm schienen die "Chromosomen" deutlich zu Tage zu treten. Auch Zellschatten finden sich hier, in denen mehrere dicht gelagerte, ovale, helle Gliakerne liegen. Nahe der Nekrose lassen sich die typischen Formen der ischämischen Ganglienzellnekrosen sehen, wie bei Tier 43 genauer beschrieben.
Ebenso kann man in dem Übergangsgewebe der Rinde alle Formen der progressiven Mikroglia sehen, angefangen von Mitosen in der Metaphase über sogenannte Gliarasen, wo mehrere dicht gelagerte Gliakerne in einem feinstkörnigen leicht basophilen Plasma mit feinen Fortsätzen liegen, Stäbchenzellen mit etwas verdickten, von den Kernpolen ausgehenden Fortsätzen; oft lassen sich in den

Kaninchen Nr. 2o/ 4 1/2 Tage

Abb. 23: Ausschnitt aus Abb. 21, Gefäße von Fibrinmantel umgeben, zahlreiche frische Erythrodiapedesen. MASSON-Goldner 125:1

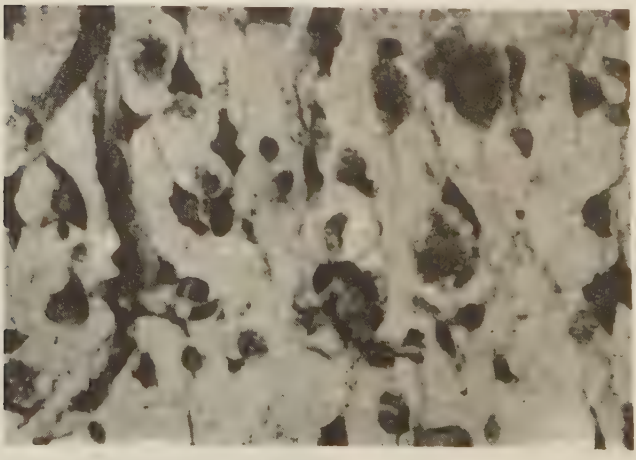


Abb. 24: Links Gefäß mit Kapillarsprossen, schwere Zellerkrankung nach NISSL. Thonin-NISSL-Färbung 4oo:1

Fortsätzen sogenannte NISSLsche Stippchen erkennen (sehr feine bakterienähnliche leuchtend basophile Stiftchen). Die Kerne nehmen dann Keulenform an, werden mehr viereckig und kantig und sind dichter gefärbt, bis sie schließlich unter weiterer Verdickung der Plasmafortsätze und Abrundung des Zelleibs und Aufnahme von Zelldetritus sich in Gitter oder Gabenzellen verwandeln, die man nahe der Nekrose häufig antrifft. Die Astroglia, teils protoplasmatisch, teils faserreich, überwiegt in den Randbezirken nahe der noch erhaltenen Pia und der Gefäße sowie im Marklager.
Das Marklager ist in der Übergangszone bis weit lateral stark aufgelockert und von Erythrozyten und Exsudat durchsetzt. Die zahlreichen Makrophagen enthalten reichlich Myelinbröckel, wie es sich mit der Markscheidenfärbung zeigen läßt, aber auch Hämoglobin und Exsudat.

Zusammenfassende Betrachtung:
Die Veränderungen nach 24 und 36 Stunden bilden den Übergang zur totalen Nekrose aller Gewebselemente im Zentrum des Herdes bis ins tiefe Marklager.

Zu diesen Zeiten durchsetzen die Hämorrhagien die ganze Rinde bis ins tiefe Marklager, am stärksten in den weichen Häuten und oberen Rindenschichten und im Marklager, wo sie sich noch weit nach lateral und caudal hinziehen, entsprechend dem vorangehenden Ödem. Sie erfolgen offensichtlich in verschiedenen Zeiten, denn besonders deutlich sieht man nach 36 Stunden große frische Blutungsherde in einer Masse von zerfallendem Gewebe und Erythrozyten gelegen und von einem kernlosen Fibrinmantel umgeben. Vielfach sind die oberflächlichen Rindengefäße zu Grunde gegangen oder durch die Masse der ausgetretenen

Erythrozyten komprimiert. Durch diesen völligen Zusammenbruch des Kreislaufs läßt sich rein morphologisch die entstehende totale Nekrose im Zentrum des Herdes leicht erklären, die man nach 44 Stunden und nach 4 1/2 Tagen in der vollen Ausprägung sieht.
So kann man bei allen 5 Tieren dieser Gruppe an den Nervenzellen alle Stadien des Zelluntergangs sehen. Nach 24 Stunden finden sich im ganzen Herdbereich vorwiegend die Formen der schweren Zellerkrankung nach NISSL mit Auflösungserscheinungen und vakuoligen Auftreibungen bis zur Zellschattenbildung, ebenso an den Oligodendrogliazellen Kernwand- und Totalhyperchromatose und Karyorrhexis. Auflösungserscheinungen und die Formen der ischämischen Ganglienzellnekrose und der perizellulären Inkrustationen sind nach 36 Stunden über den ganzen Herdbereich verstreut. Im Marklager zerfallen die Myelinscheiden. Nach 44 Stunden und 4 1/2 Tagen erkennt man diese Formen in der Übergangszone zur Nekrose, in der Nekrose selbst nur noch Zellschatten und Kerntrümmer.

Andererseits nehmen die Proliferationen sowohl am Mesenchym wie an den Gliazellen in der Umgebung des Herdes immer mehr zu. Eindeutige Endothelwucherungen sieht man nach 24 Stunden besonders deutlich an den maximal erweiterten Venen; die Fibroblastenproliferationen von der Adventitia der Gefäße ausgehend dringen in die älteren Blutungsherde vor. Die Granulozyten zerfallen mehr und mehr, an ihre Stelle treten nun die Lympho- und Monozyten und histiozyten, die sich in Makrophagen mit Hämosiderin und in Gitterzellen verwandeln. Dichte perizelluläre Rundzellinfiltrate erscheinen besonders herdperipher. Im weiteren Verlauf (nach 4 1/2 Tagen) finden sich Angioblastenaussprossungen an den Gefäßen der erhaltenen

Randzone. Die Gefäße zeigen hier oft in den oberen und mittleren Rindenschichten Erythrodiapedesen.
Etwa zur gleichen Zeit, in der die mesenchymalen Proliferationen beginnen (nach 18 Stunden), erkennt man progressiv veränderte Mikrogliazellen nahe der Pia und um die Hämorrhagien in Rinde und Mark, in großer Zahl trifft man sie auch in der Randzone nahe der eingetretenen zentralen Nekrose an. Auch sie wandeln sich mit großer Wahrscheinlichkeit in Makrophagen um, denn man sieht sie sowohl im Marklager mit Hämosiderin oder Exsudat- und Hämoglobinvakuolen, wie auch in der Randzone nahe der Nekrose mit Zelldetritus oder als Gitter- und Wabenzellen.
Etwas später(nach 36 Stunden) treten die progressiv veränderten protoplasmatischen Astrozyten in Erscheinung. Sie haben eine deutliche örtliche Beziehung zur Hirnoberfläche und zu den Gefäßen, wo sie oft in großer Zahl anzutreffen sind. Aber auch im Marklager treten sie zahlreich mit enorm großen hellen Kernen dicht um die Gefäße und am Ependym gelegen auf. Manchmal jedoch erkennt man einige kleine Vakuolen in dem reichlichen Plasma. Die progressive Oligodendroglia tritt zahlenmäßig etwas in den Hintergrund, man findet gelegentlich im Mark große helle ovale Kerne ohne deutlichen Plasmasaum, die man wohl als Oligodendrogliazellen identifizieren kann.
Eine Sonderstellung nimmt Tier 44 (3 1/2 Tage überlebt) in sofern ein, als sich der Prozess nurmehr auf die weichen Häute und die erste BRODMANsche Schicht beschränkte und es nur zu einem selektiven nicht zur Erweichung führenden Nervenzelluntergang gekommen ist.
So findet man in den weichen Häuten eine rege Fibroblastenproliferation und eine perivaskuläre lympho- histiozytäre Infiltration. In den Fibroblastenmaschen haben sich

zahlreiche große Gitterzellen und Hämosiderinspeicherzellen angesammelt. In den oberen Rindenschichten sind die progressiv veränderten Mi rogliazellen und um die Gefäße in Rinde und Mark die Astrozyten stark vermehrt.

Nur an den protoplasmareichen Ganglienzellen sieht man Vakuolen und krümeligen Zerfall der Plasmasubstanz; die übrigen Nervenzellen scheinen intakt zu sein.

3. Gruppe: Stadium der Resorption und narbigen Ausheilung. Es werden hier die Tiere 25, 22, 45, 46 und 47 zusammengefasst, die eine Überlebenszeit von 6 3/4 Tagen bis 28 Tagen haben.

Kaninchen Nr. 25
Titer 1:12 5oo. Nur rechts Trepanation. Tötung des Tieres nach 6 Tagen, 18 Stunden.
Makroskopisch diffuse Rötung und Schwellung an der behandelten Stelle, Venen der Umgebung stark erweitert.
Mikroskopisch: es war keine totale Nekrose der Rinde und des Marks eingetreten (Abb. 25). Die Pia ist im Zentrum nicht erhalten geblieben, der Übergang vom mesenchymalen Proliferations- und Resorptionsgewebe zum gliösen ist nicht scharf (Abb. 26). Es finden sich hier reichlich Makrophagen mit Hämosiderin, Fett oder Zelldetritus; sie liegen zwischen den Maschen der Fibroblasten und Kapillarsprossen, die in die Rinde einwuchern. Die erhaltenen Gefäße des Subarachnoidalraumes zeigen Endothelproliferationen, wodurch das Lumen bei den Arterien teilweise obliteriert ist. Die Intima ist stark geschwollen und die Wand ist vakuolig aufgelockert, die Kerne sind größer und plumper und enthalten gelegentlich Kernvakuolen. In der Adventitia sprossen Fibroblasten aus,

Kaninchen Nr. 25/ 6 3/4 Tage

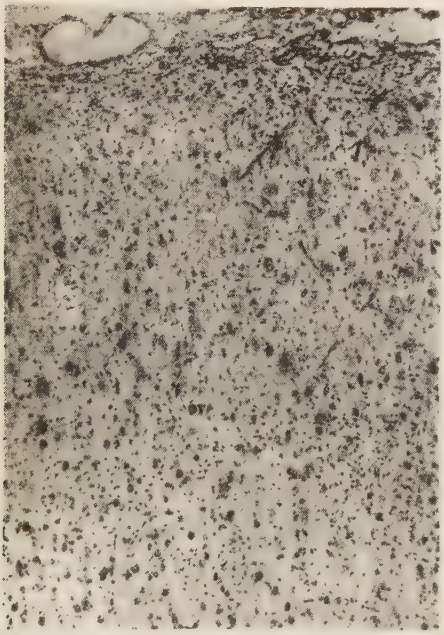


Abb. 25:
Die oberen Rindenschichten.
Starke Gliaproliferation.
Schwere Zellerkrankung
THIONIN-NISSL 62:1

Abb. 26:
Grenze zwischen mesenchymalen und gliösen Proliferationsgewebe.
Zahlreiche Makrophagen
THIONIN-NISSL 160:1

auch finden sich periadventitielle Rundzellinfiltrate sowohl im Subarachnoidalraum wie auch um die hirneigenen Gefäße. Das mesenchymale Resorptionsgewebe ist bedeckt von alten Hämorrhagien, die von hyalinisiertem Fibrin, zerfallenen Granulozyten, Hämosiderinspeicherzellen und neu einsprossenden Fibroblasten durchsetzt sind.

In der Peripherie, wo die Pia erhalten geblieben ist, ist sie durch wuchernde Fibroblasten verdickt und von massenhaft Histiozyten und einigen Lymphozyten durchsetzt.
An das mesenchymale Resorptions- und Granulationsgewebe schließt sich rindenwärts ein gliöses an, das in der Hauptsache aus progressiven Mikrogliazellen mit zahlreichen sich verzweigenden feinen Fortsätzen und aus protoplasmatischen und faserreichen Astrozyten besteht. (Abb. 26, 27, 28). In der 2. bis 5. BRODMANNschen Schicht nehmen die pathologischen Veränderungen kontinuierlich ab. So sieht man in der 2. und 3. BRODMANNschen Schicht noch reichlich progressive Mikro- und Astroglia und zahlreiche sich auflösende Ganglienzellen und Zellschatten sowie Formen der Neuronophagie. In der 4. und 5. Schicht sind diese seltener geworden und man erkennt noch zahlreiche wenig alterierte Ganglienzellen. (Abb. 25) Die 6. Schicht ist nahezu unversehrt. Die protoplasmatischen Ganglienzellen sind allgemein stärker betroffen als die protoplasmaarmen. Das ganze Bild ähnelt der nicht zur Erweichung führenden unvollständigen Gewebsnekrose (SCHOLZ 1957), wobei die schwere Zellerkrankung nach NISSL überwiegt. Auch hier ist der Übergang zum gesunden Gewebe relativ scharf.

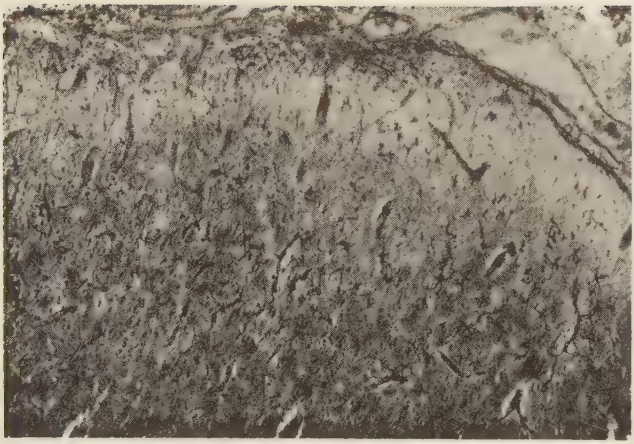


Abb. 27: Starke Proliferation der Astrozyten, deutliche örtliche Beziehung zur Oberfläche und den Gefäßen. Obere Rindenschichten. Gold-Sublimat-Imprägnation der Astrozyten nach CAJAL, 62:1

Abb. 28:
Untere Rindenschichten und angrenzendes Mark. Gold-Sublimat-Imprägnation der Astrozyten nach CAJAL, 62:1

Kaninchen Nr. 22
Nur rechts Trepanation, Tötung nach 7 Tagen, 6 Stunden. Behandelte Stelle war hyperämisch, vorgewölbt und etwas verfestigt.
Das histologische Bild gleicht in den wesentlichen Punkten dem eben beschriebenen Tier Nr. 25.
Nur ist hier die Bindegewebsneubildung in den weichen Häuten und die lympho-histiozytäre Reaktion stärker ausgeprägt.
In dem medialen Marklager der Gegenseite findet sich auffälligerweise eine alte in Resorption begriffene Hämorrhagie. Sie ist von einer zellreichen Gliawucherung umgeben, die zapfenartig in die Blutung hineinragt. Es finden sich zahlreiche gliogene Makrophagen mit Hämosiderin oder Myelinbröckeln, denn die Markscheiden zeigen hier bröckeligen Zerfall.

Kaninchen Nr. 45
Rechts und links Trepanation, rechts Antigen, links physiologische Kochsalzlösung aufgetropft. Tötung nach 10 Tagen.
Das schon narbig veränderte Hirngewebe war über die Knochenebene hervorgequollen und konnte vom umgebenden Knochen nur scharf getrennt werden.
Rechts: Zwischen den stark vorgewölbten klaffenden Randbezirken finden sich reichlich Granulationsgewebe und ältere Nekrosemassen, in welche zahlreiche Fibroblasten und Kapillarsprosse hineinragen und die umgeben sind von massenhaft Makrophagen mit Zelldetritus. Das Granulationsgewebe bedeckt in breiter Schicht bis weit lateral das erhaltene Hirngewebe. Es besteht überwiegend aus relativ dichten Fibroblastenzügen und stark erweiterten Gefäßen, die in einem nach außen konvexen Bogen über dem

zugrundegegangenen Hirngewebe zu verfolgen sind; sie zeigen eine starke lympho-histiozytäre Reaktion mit einigen Plasmazellen. In dem Granulationsgewebe finden sich auch gelegentlich noch hyaline Bänder und Schollen. Die Eosinophilen sind so gut wie verschwunden. Auch ist die Zahl der Hämosiderinspeicherzellen vermindert, sie sind besonders im perivaskulären Raum der Gefäße nachzuweisen.

Die Grenze zwischen diesem mesenchymalen und dem gliösen Resorptions- und Granulationsgewebe ist relativ scharf; dort sind die Fibroblasten hier dichter gelagert und verflechten sich mit den faserreichen und protoplasmatischen Astrozyten, die stellenweise zapfenartig vorragen (wie man mit der MASSON-GOLDNER-und der GOMORI-Silber-Färbung zeigen kann. Diese Grenzzone ist von zahlreichen Histiozyten infiltriert, die auch in das noch erhaltene Hirngewebe einwandern, wo sie sich in Makrophagen umzuwandeln scheinen.

Die protoplasmatischen Astrozyten haben teilweise eine enorme Größe, oft auch mehrere Kerne. Vom Marklager schiebt sich zungenförmig ein gliöses spongiöses Proliferationsgewebe nach dem Nekrosebereich vor, es besteht überwiegend aus locker angeordneten protoplasmatischen sowie faserreichen Astrozyten, die in einem lockeren Netzwerk angeordnet sind, in dessen Maschen sich Markbröckel Erythrozytentrümmer, Makrophagen mit Markbröckel und neue Gefässsprosse nachweisen lassen.

Im NISSL-Bild kann man in den Randgebieten der Rinde zahlreiche sich verflüssigende Ganglienzellen und Neuronophagieformen sowie Zellschatten erkennen. Weiterhin finden sich hier zahlreiche progressiv veränderte Mikrogliazellen und auch protoplasmatische Monstregliazellen und faserreiche Astrozyten, die sich auch in überwiegender

Mehrzahl im tiefen Marklager finden.
Links: Nur die oberen Rindenschichten nekrotisch geworden, reichlich mesenchymales Resorptions- und Granulationsgewebe, in diesem ältere Hämorrhagien mit Hämosiderinspeicherzellen. Ebenfalls lymphohistiozytäre Infiltration.

Kaninchen Nr. 46
Titer 1:16 000, Behandlung wie bei Tier 45, Tötung des Tieres nach 14 Tagen.
Das Gehirn war an der behandelten Stelle mit Dura und Periost narbig verwachsen.
Es war eine Erweichung eingetreten, die sich bis nahe an den Seitenventrikel erstreckte. Sie ist von oben und seitlich von einem weitmaschigen Fibrozytennetz umgeben, das bis an die Mark-Rinden-Grenze zu verfolgen ist und von dem zahlreiche Gefäßsprosse und Fibroblasten in die Nekrose eindringen. Es enthält reichlich Histiozyten und Makrophagen. Weiter von der Erweichung entfernt finden sich in diesem Fibrozytennetz keine Histiozyten und Makrophagen mehr, zur Oberfläche hin hat sich schon Kollagen gebildet. In diesem fand sich in einem nach außen konvexen Bogen die Gefäßschicht des Subarachnoidalraumes, die von einem schmalen Streifen von faserreichen Astrozyten begleitet ist, der sich in der Mitte zu einer großen nierenförmigen Glianarbe verdichtet. Diese ist zusammengesetzt aus faserreichen sowie protoplasmatischen Astrozyten und enthält zahlreiche Makrophagen (Abb. 28, 29). Darüber gelegen findet sich in Weiterführung der Dura ein sehr kernreiches Resorptionsgewebe mit mehrkernigen Riesenzellen, die zystisch zerfallen. Ebenso enthält es zahlreiche Plasmazellen (Organisation der verquollenen nekrotisch gewordenen Dura).

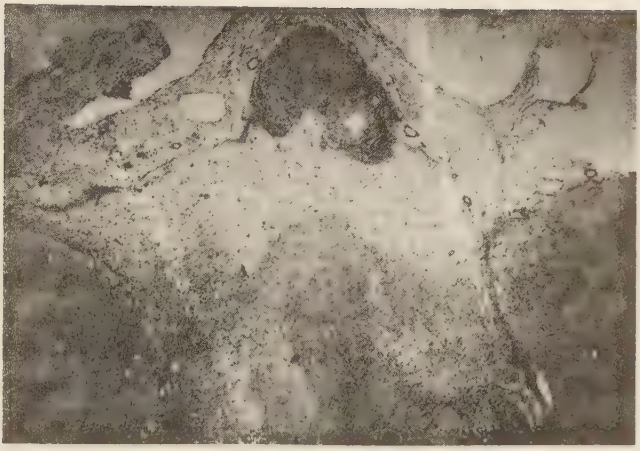


Abb. 29: Ausheilungsstadium, nierenförmige Glianarbe (oben im Bild) im mesenchymalen Granulationsgewebe gelegen. MASSON-GOLDNER 25:1

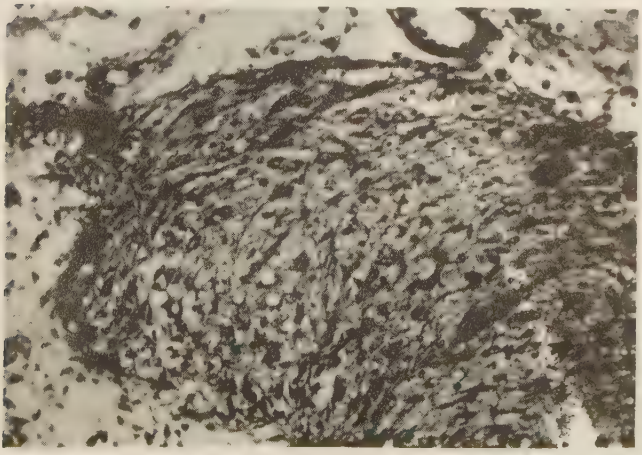


Abb. 3o: Ausschnitt aus der nierenförmigen . be (Abb. 29), Astrozyten deutlich er . . MASSON-GOLDNER 16o:1

Das mesenchymale Gewebe ist von der Rinde noch schärfer getrennt. Von der Rinde her hat sich ein Grenzwall von sehr faserreichen Astrozyten gebildet, die deutliche Beziehung zur Grenze und zu den eingesprossten Gefäßen haben. Die Grenze des Marklagers wird von protoplasmatischen Astrozyten gebildet; es finden sich zum Mesenchym hin zahlreiche dicht gelagerte Makrophagen, die oft zwei und mehrkernig sind und Markbröckel phagozytiert haben. Bis weit lateral und medial hat sich über dem Gehirn eine faserreiche und relativ zellarme Bindegewebsschicht gebildet, gegen die das Gehirn eine breite faserreiche Astrozytenschicht entwickelt hat. An der Grenze verflechten sich die Gliafasern mit den Fibrozyten. Vereinzelt finden sich noch Hämosiderinspeicherzellen.

Zwischen den Fasern der Astroglia trifft man häufig auf Körner- und Gabenzellen und zahlreiche progressive Mikroglia sowie eingewanderte Histiozyten. In diesem Grenzgebiet zeigen die Ganglienzellen teils vakuolige Auftreibung, teils Formen der Neuronophagie.

Im angrenzenden Mark und auffälliger Weise noch bis weit lateral sind die Markfasern stellenweise bröckelig zerfallen, wohl als Folge des früher bestandenen Ödems; auch links, wo keine Erweichung eingetreten war, finden sich bröckelig zerfallene Markfasern. Im Marklager überwiegt die protoplasmatische Astroglia, oft ist sie mehrkernig.
Das Ependym des Seitenventrikels ist stellenweise mehrschichtig geworden und zeigt noch einige abgestoßene nekrotische Zellen.
Links: Die Pia ist verdickt, weiter nach außen folgt ein relativ zellreiches Granulationsgewebe mit

Hämosiderinspeicherzellen, in dem sich auch noch Erythrozytenansammlungen finden, welche von einem Fibrozytennetz locker durchsponnen sind. Unter der Pia sind die faserreichen Astrogliazellen deutlich vermehrt.

Kaninchen Nr. 47
Titer 1:32 000. Behandlung wie bei Tier 45, Tötung nach 28 Tagen.
Rechts und links narbige Verwachsungen mit Dura und Periost, angrenzende Dura deutlich verdickt und weißlich-trübe.
Rechts und links hat sich eine Erweichung entwickelt, rechts bis in den Seitenventrikel hineinreichend, links nur bis über die Mark-Rinden-Grenze hinaus. Das zugrundegegangene Hirngewebe ist teils von einem lockeren Fibrozytennetz ersetzt, das noch sehr reichlich Makrophagen enthält, teils von einem zapfenartigen in dieses hineinragenden lockeren Astrozytenfaserwerk, in welchem sich Makrophagen gliogener Herkunft erkennbar machen (Abb. 31). An der Grenze sind noch zahlreiche progressive Gliazellen zu sehen, die Grenze ist scharf und wird von in sich verflochtenen Astroglia- und Fibrozytenfasern gebildet. (Abb. 32, 33) Über diesem lockeren Mesenchym hat sich eine sehr dicke kollagene zellarme Faserschicht ausgebildet, in der sich noch einzelne Gruppen von Makrophagen finden. Histiozyten und Plasmazellen finden sich im Grenzbereich vorwiegend perivaskulär. Die angrenzenden Markschichten enthalten nur noch wenig Myelinbröckel und sind durch zellreiches faserbildendes Gliagewebe ersetzt. Auch im weiter entfernten Marklager finden sich zwischen gut erhaltenen Markfasern solche, die bröckelig zerfallen sind.

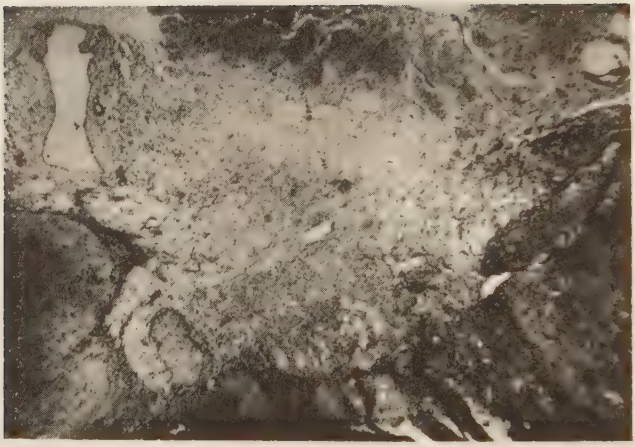


Abb. 31: Oben im Bild kollagenes Bindegewebe, Nekrose nahezu resorbiert. MASSON-GOLDNER 25:1

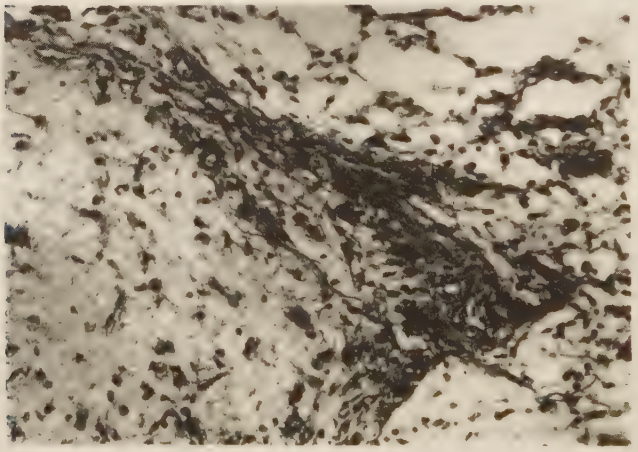


Abb. 32: Ausschnitt aus der Grenzzone links von Abb. 31. MASSON-GOLDNER 160:1

Kaninchen N_r. 47/ 28 Tage

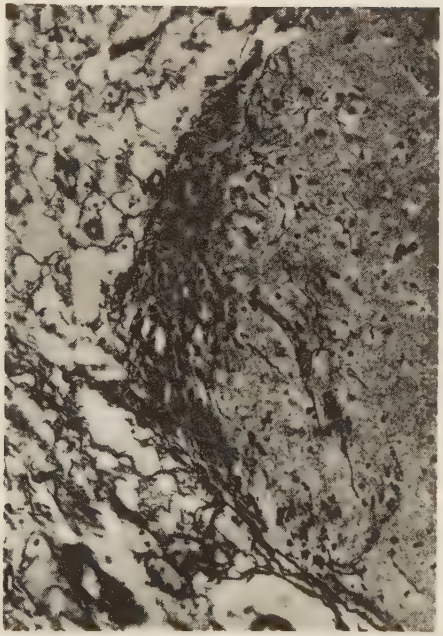


Abb. 33: Grenzzone. GOMORI-Silberimprägnation 160:1

Im angrenzenden Hirn-Rindengewebe lassen sich noch die Formen der Neuronophagie erkennen. Weiter entfernt sind die Ganglienzellen gut erhalten.

Zusammenfassende Betrachtung:

Von den noch erhaltenen Gefäßen und der Pia wuchern zahlreiche Fibroblasten und Kapillarsprossen in die nekrotische Masse und die alten Blutungsherde ein, die reichlich zerfallene Granulozyten und hyalinisiertes Fibrin enthalten; in ihren Maschen finden sich massenhaft Makrophagen, Fett und Hämosiderinspeicherzellen. Das mesenchymale Granulations- und Resorptionsgewebe dringt seitlich an der Grenze zwischen erhaltenem Rindengewebe und der Nekrose in die Tiefe vor. Es zeigt eine lymphohistiozytäre Reaktion mit zahlreichen Plasmazellen. Besonders zahlreich sind die Histiozyten am Grenzgebiet zwischen mesenchymalem und gliösem Proliferationsgewebe. An dieser Grenze finden sich anfänglich zahlreiche protoplasmatische Astrogliazellen und sogenannte mehrkernige Astrogliazellen, aber auch schon faserreiche Astrozyten, die sich mit den Fibroblasten verflechten. Man gewinnt den Eindruck, daß die progressiven protoplasmatischen Astrozyten in das mesenchymale Gewebe vordringen, denn oft erkennt man zapfenartig vorragende Astrogliawucherungen und auch noch nach 28 Tagen protoplasmatische Astrozyten an einigen Stellen, wobei sich sonst mehr faserreiche Astrozyten gebildet haben und eine scharfe Grenze darstellen. Vom erhaltenen Markmager aus wuchern zungenförmig fast ausschließlich Astrozyten gegen die nekrotischen Massen vor und bilden eine spongiöse Glianarbe, die noch zahlreiche Makrophagen und weite Gefäßsprosse enthält.

Die progressive Mikroglia, die anfänglich nach 6 bis 10 Tagen noch sehr zahlreich in den erhaltenen Rindenschichten anzutreffen ist, verschwindet mehr und mehr.

Den Endzustand kann man nur aus den Veränderungen von Tier 47, das 28 Tage überlebte, schließen. Denn nach 28 Tagen war der Prozess noch keineswegs abgeschlossen, wenn sich auch über dem Herd schon reichlich Kollagen gebildet hat, so findet man hier doch noch eine deutliche lymphohistiozytäre Reaktion mit reichlich Plasmazellen und noch nicht resorbierten Nekrosemassen.

Diskussion

Allein durch das Auftropfen des Antigens auf die Hirnoberfläche beim Kaninchen ist es gelungen, eine Entzündung zu erzeugen, die charakterisiert ist durch die Schnelligkeit des Auftretens und die Ausbreitung der Erscheinungen in die Tiefe bis nahe an den Seitenventrikel. So waren nach einer halben Stunde schon massive Hämorrhagien, Ödem, Leukostase in der Peripherie und beginnende Leukodiapedesen, Quellung der Bindegewebsfasern und leichtere nekrobiotische Schädigungen an den protoplasmatischen Ganglienzellen zu sehen. Im weiteren Verlauf ließ sich eine deutliche Zunahme der Erscheinungen erkennen, was schließlich zur Nekrose bis ins tiefe Marklager und anschließender Erweichung (SPIELMEYER: "Der Abbau im Inneren des nekrotischen Bezirkes geschieht erst unter Einwirkung lebender Zellen. Der Abbau ist also die Erweichung.") führte. Als Endstadium in der vorliegenden Versuchsreihe war die beginnende narbige gliös mesodermale Ausheilung. Hinzu kommt noch, daß der Prozess auf den Bereich der freigelegten Hirnoberfläche beschränkt war mit Ausnahme von

Tier 38 (6 Stunden überlebt), bei dem sicheine Leukozyteninfiltration in den weichen Häuten bis nahe an die Hirnbasis fand. Weiterhin sind allgemein die Veränderungen auf der linken Seite, wo nur physiologische Kochsalzlösung aufgetropft worden ist, viel geringer ausgeprägt. Auf Grund dieser Befunde kann man den Schluß ziehen, daß diese Erscheinungen denen der lokalen allergisch-hyperergischen Entzündung entsprechen, die auch andere Autoren durch Injektion des spezifischen Antigens in das Gehirn bei Affen (JERVIS et al 1941), beim Kaninchen (DAVIDOFF et al 1932) und bei Meerschweinchen (ALEXANDER und CAMPBELL 1937) hervorriefen.
Im wesentlichen gleichen die beschriebenen morphologischen Symptome, abgesehen von der Eigenheit des Hirngewebes, denen, die bei der experimentellen Erzeugung des ARTHUS-Phänomens an anderen Organen vornehmlich der Haut (GERLACH 1923) beschrieben wurden.

Die nekrobiotischen Veränderungen an den Nerven- und Gliazellen im Frühstadium und die darauf folgende totale Nekrose sind aller Wahrscheinlichkeit nach bedingt durch

1. den Zusammenbruch des Kreislaufs durch die an den Gefäßen sich abspielende Antigen-Antikörperreaktion (HANSEN 1957), was sich morphologisch an der starken Erweiterung der Venen im Subarachnoidalraum und der Kapillaren in oberflächlichen Rindenbezirken kennzeichnet, wodurch der natürliche Abfluß des Blutes verhindert wird. Weiterhin werden die Rindengefäße oft durch die ausgetretenen Erythrozyten komprimiert. Eine Kontraktion an den Arterien läßt sich morphologisch nicht nachweisen; jedoch fand ASCOL 1964 eine deutliche einige Minuten anhaltende Kontraktion der Arterien nach dem lokalen Antigenkontakt bei

sensibilisierten Kaninchen auf der Hirnoberfläche in seinen auflichtmikroskopischen Untersuchungen;

2. die exsudativen Erscheinungen; allein ein Ödem ist im Stande nekrobiotische Schädigungen an den Nervenelementen hervorzurufen, wie RÖSSLE 1944, JAKOB 1948, SCHOLZ 1949 und ZÜLCH 1943 und 1953 nachgewiesen haben. Weiterhin ist leicht einsehbar, daß durch die Erythrodiapedesen an den oberflächlichen Venolen und Kapillaren der physiologische Stoffaustausch erheblich gestört ist. Da die beschriebenen Nervenzellveränderungen der schweren Zellerkrankung nach NISSL nicht spezifisch sind für ischämische Störungen (SCHOLZ 1957), läßt sich hieraus allein nicht mehr eine solche schließen. Jedoch sah man bei Tier 43 (36 Stunden überlebt) und bei Tier 23 (44 Stunden überlebt) typische Formen der ischämischen Ganglienzellnekrose (Abb. 19). Ob außer den hypoxydotischen Störungen noch andere Einflüsse daran beteiligt sind, läßt sich aus dem morphologischen Bild allein nicht erklären.

Die Schwellung und Vakuolenbildung der Oligodendroglia ist durch das Ödem bedingt (JAKOB 1948) und wird durch die Flüssigkeitsaufnahme dieser Zellen verursacht. Ebenso ist die Schwellung und der bröckelige Zerfall der Myelinscheiden durch das eiweißreiche Exsudat bedingt.

Wie ist es nun zu erklären, daß der Prozess in die Tiefe des Gehirns vordringt? Aus der Anatomie und Histologie des Nervensystems her ist bekannt, daß eine etwa trichterförmige Fortsetzung des Subarachnoidalraumes längs der ins Gehirn eintretenden Gefäße wenigstens ein Stück weit besteht, der sogenannte VIRCHOW-ROBINsche Raum. Demzufolge findet sich zwischen Gefäßwand und Hirngewebe ein

Flüssigkeitsmantel. Mit Annäherung an den Kapillarbereich nimmt die Weite dieses Raumes ab (BARGMANN 1956). Im allgemeinen bildet die endothelzellige Deckschicht der Pia einen festen Abschluß gegenüber dem Gehirn. Nur unter pathologischen Bedingungen, nach Schädigung der Membran, können krankhafte Vorgänge vom Subarachnoidalraum in das Gehirn eindringen (PETERS 1951). Durch diese anatomischen Gegebenheiten ist es rein physikalisch erklärbar, daß Stoffe im Subarachnoidalraum längs der VIRCHOW-ROBINschen Räume in das Innere des Gehirns eindringen. MANDELSTAM und KYRLOW 1928 konnten nach einmaliger suboccipitaler Injektion von Trypanblau o,1 % bei Kaninchen zeigen, daß die Farbe entlang der oberflächlichen hirneigenen Gefäße und nach mehrmaliger Injektion auch an den tiefer gelegenen gespeichert wird. Es kommt dabei zu einer diffusen Färbung der fibrillären Substanz, zu einer Speicherung in den Gefäßwandzellen. Die kleineren Gefäße nehmen die Farbe durch die Endothelzellen auf. Da die Farbspeicherung am normalen Gehirn beobachtet wurde, läßt sie sich nicht ohne weiteres auf die in der vorliegenden Versuchsreihe stark veränderten Verhältnisse anwenden. Jedoch gibt sie einen gewissen Anhalt für die Erklärung der Frage. Weiterhin sind die Ergebnisse anzuführen, die IIJIMA 1957 bei lokaler Anaphylaxie mit intravitalen Fotogrammen am Kaninchenohr fand. Er konnte zeigen, daß sich das Serum der Vorbehandlung nach Injektion in die Haut bei sensibilisierten Kaninchen stärker in den perivaskulären Lymphräumen ausbreitet als bei nicht vorbehandelten. Auch ist von den systematischen Untersuchungen von GERLACH über das ARTHUS-Phänomen an der Haut bekannt, daß sich das Ödem sehr schnell über einen weiten Bereich von der Einstichstelle aus ausbreitet. Den gleichen Vorgang beschrieben auch Davidoff et al 1932,

ALEXANDER und CAMPBELL 1938 und JERVIS et al 1941, die das ARTHUS-Phänomen am Gehirn erzeugten.

Schon allein durch die frühzeitige ödematöse Auflockerung des Hirngewebes ist ein schnelleres Diffundieren des Antigens gewährleistet, hinzu kommen noch die morphologisch sichtbaren Zerstörungen der Liquor-Hirn-Schranke (Abhebung der Pia vom Nervengewebe) und der Blut-Liquor-Schranke (Serum- Erythro- und Leukodiapedesen) (WALTER 1927, PENTSCHEW 1950, BECKER und GERLACH 1952).

Aus der menschlichen Pathologie ist bekannt (JAKOB 1948), ZÜLCH 1953), daß sich das Ödem stärker und schneller im Marklager entwickeln kann, wenn die Fasern parallel gelagert sind, wie hier beim Kaninchen im tiefen Marklager, wo sich nach 8 bis 12 Stunden eine starke ödematöse Auflockerung bis weit lateral erkennen läßt. Auffällig ist weiterhin, daß auch das Ödem den Hämorrhagien vorangeht, in den oberflächlichen Rindenschichten, an der Mark-Rinden-Grenze und im tiefen Marklager, wo das Ödem am stärksten auftritt, finden sich in späteren Stadien auch die massivsten Hämorrhagien.

Zusammenfassung

Es ist an intravenös sensibilisierten Kaninchen gelungen, eine lokale allergisch-hyperergische Entzündung vom ARTHUS-Typ durch Auftropfen des spezifischen Antigens (Kinderserum) auf die unverletzte Hirnoberfläche zu erzeugen. Um die pathomorphologischen Veränderungen in den einzelnen Stadien verfolgen zu können, wurden die Tiere in immer größer werdenden Zeitabständen von einer halben Stunde bis 28 Tage nach der lokalen Behandlung getötet.

Bei einem Teil der Tiere wurde rechts und links trepaniert, wobei rechts Serum und links physiologische Kochsalzlösung aufgetropft wurde. Dabei zeigte sich, daß links in der Regel nur geringe Veränderungen im Gegensatz zur rechten Seite auftraten. Schon nach einer halben Stunde fanden sich Hämorrhagien in den weichen Häuten und an den oberflächlichen Rindengefäßen, ein scharf begrenztes Ödem bis an die Mark-Rinden-Grenze, beginnende Leukodiapedesen und herdperiphere Leukostasen, Quellung der Bindegewebsfasern und Fibrozytenkernpyknose und schließlich nekrobiotische Schädigungen an Nerven- und Gliazellen. Im weiteren Verlauf nahmen die exsudativen Erscheinungen und in Folge davon auch die Veränderungen an Nerven- und Gliazellen immer mehr zu, bis schließlich nach 44 Stunden eine totale Nekrose eingetreten war. Der Abbau und die Resorption wird einmal ausgeführt durch das in die Tiefe wachsende mesenchymale Proliferationsgewebe und durch das gliöse, das von dem erhaltenen Nervengewebe der Rinde und des Marks zungenartig gegen den nekrotischen Bezirk vorwächst. Die Grenze wird relativ scharf durch ein ineinander verwobenes Geflecht von Fibrozyten- und Astrozytenfasern gebildet. Das reine Narbenstadium ist nach 28 Tagen noch nicht erreicht gewesen.

Im Anschluß an die histopathologischen Befunde wird in der Diskussion zu zeigen versucht,

1. daß die beschriebenen Erscheinungen einer idealen allergisch-hyperergischen Entzündung entsprechen,
2. daß die Veränderungen am hirneigenen Gewebe sekundärer Natur sind als Folge der massiven exsudativen Erscheinungen,
3. daß auf Grund der zerstörten Liquor-Hirnschranke das Antigen per diffusionem und längs der Gefäße in die Tiefe vordringt.

L i t e r a t u r

ABELL und SCHENCK: J. of Immunol. 34, 195 (1938), zit. bei IIJIMA 1957.

ALEXANDER, L. and P. CAMPBELL: Local anaphylactic lesion of the brain in Guinea pigs. Amer.J. of Pathol. 13, 228-248 (1937).

ARTHUS, M.: Injektions repetées des serum de cheval chez le lapin. C.r.Soc. Biol. Paris 55, 817 (1903).

ARTHUS, M. et BRETON: Lesions cutanées produites par les injections de serum de cheval chez le lapin anaphylactisé par et pour serum. C.r.Soc. Biol. Paris 55, 1479 (1903).

BARGMANN, W.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Stuttgart, G. Thieme 1956.

BECKER, H. und J. GERLACH: Die Bedeutung der Permeabilitätsstörungen für die Entstehung der Hirnvolumenvermehrung. Z. exper. Med. 120, 51-71 (1952).

DAVIDOFF, M., B.C. SEEGAL and D. SEEGAL: The Arthus-Phenomenon. Local Anaphylactic Inflammation in the rabbit Brain. J. of exper. Med. 55, 163-168 (1932).

FRÖHLICH, A.: Über lokale gewebliche Anaphylaxie. Z. Immunforsch. 20, 476-500 (1914).

FRICK, E. und LAMP'L: Experimentelle Untersuchungen über eine tuberkulinallergische Reaktion am Zentralnervensystem. Z. für Hyg. 137, 130-144 (1953).

Lokal-anaphylaktische Entzündung am peripheren Nervensystem. Dtsch.Z.Nervenheilk. 170, 274-284 (1953).

GERLACH: Studien über hyperergische Entzündung. Virchows Arch. 247, 294 (1923).

Über die Beziehungen der Entzündung zum anaphylaktischen Zustand. Verhandl. dtsch.Pathol. Ges. 19, 126-131 (1923).

GOLDGRABER, B. et al: The Arthus-Phenomenon in the colon of rabbit. A.M.A. Arch.Pathol. 67, 556-571 (1959).

GOZZANO, M., FLORIS, NOBILE: Riv. Neuro. 20, 128-(1950). zit. b. GOZZANO: Die Autoallergie in der Pathologie des Nervensystems. Mschr.Psychiatr. 120, 326-334 (1950).

HANSEN: Allergie. Stuttgart, G. Thieme 1957 (3. Auflage).

HOPPE-SEYLER: Handbuch der physiologisch-und pathologisch-chemischen Analyse. Bd. IV/1, 6o4-6o6 (196o).

HÜBNER: Versuche zur hyperergischen Entzündung der weichen Hirn- und Rückenmarkshäute. Virch.Arch. 3o7, 151-162 (194o).

IIJIMA, S.: Die Durchblutungsstörungen am Kaninchenohr bei allgemeiner und lokaler Anaphylaxie mit intravitalen Pfotogrammen. Beitr. z. pathol. Anat. 118, 67-1oo (1957).

JAKOB, H.: Zur histopathologischen Diagnose des akuten und chronisch rezidivierenden Hirnödems. Arch. Psychiatr.Neurol. 179, 158-162 (1948).

JERVIS, G.A., A. FERRARO, L. KOPELOFF and N. KOPELOFF: Neuropathologic changes associated with experimental anaphylaxis in the monkey. Arch.of Neurol. 45, 733-75o (1941).

KLINGE: Merkmale der hyperergischen Entzündung. Klin. Wschr. 1927 II S. 2265.

KOPPELOFF, N., L.M. DAVIDOFF, L.M. KOPELOFF: General and cerebral anaphylaxis in the monkey. (Macacus rhesus). J. of Immun, 3o, 477-485 (1936).

LASOWSKY, I.M. und M.M. LOGAN: Beteiligung des Nervensystems an allergischen Prozessen. Morphologische Veränderungen der Nervenfasern bei normergischer und hyperergischer Entzündung der Skelettmuskulatur. Virch.Arch. 292, 428-441 (1934).

LETTERER, E.: Bioptische und histologische Studien zur Masugi-Nephritis am Frosch. Virch.Arch. 318, 451-475 (195o).

Über normergische und hyperergische Entzündung. Dtsch.Med.Wschr. 1953 I , S. 759.

Allergisch-hyperergische Entzündung. A. Arthus-Typ. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie Bd. VII/1, 5o5 (1951).

Allgemeine Pathologie. G. Thieme, Stuttgart 1959.

MANDELSTAMM und KYRLOW: Vergleichende Untersuchungen über die Farbenspeicherung im Zentralnervensystem bei Injektionen der Farbe ins Blut und in den Liquor cerebrospinalis. Zschr. ges.exp.Med. I. 58, 256-275 (1927); II. 60, 63-85 (1928).

PENTSCHEW, A.: Probleme der Permeabilitätspathologie im Gehirn. Arch.Psychiatr. 185, 345-369 (1950).

PISCOL, K.: Arteriographische Untersuchungen hyperergischer Hirngefäßreaktionen im Tierexperiment. Zbl.f. Neurochir. 24, 206-216 (1964).

RINTELEN, W.: Über die experimentelle allergisch-hyperergische Arteriitis. Virch.Arch. 299, 629-635 (1937).

ROESSLE,R.: Über die Merkmale der Entzündung im allergischen Organismus. Verhandl. Deutsch.Pathol.Ges. 17, 281-285 (1914).

Die geweblichen Äußerungen der Allergie. Wien. Klin.Wschr. 1932 I , S. 609

Pathergie und Allergie. Klin.Wschr. 1933 1 , S.574).

Zur Kritik der allergischen Entzündung. Virch. Arch. 299, 359-362 (1937).

Über die seröse Entzündung der Organe. Virch. Arch. 311, 252-284 (1944).

SCHEIFFARTH, F.: Experimentelle Untersuchungen zur hyperergischen Entzündung mit besonderer Berücksichtigung des Nervensystems. Z.ges.exper.Med. 119, 373-377 (1952).

SCHOLZ, W.: Histologische und topische Veränderungen und Vulnerabilitätsverhältnisse im menschlichen Gehirn bei Sauerstoffmangel, Ödem und plasmatischen Infiltrationen. In: Handbuch der spez.pathol. Anatomie. Bd. XIII/1, Bandteil B, S. 1298 Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer 1957.

SEEGAL, D. and B.C. SEEGAL, E. JOST: The Arthus-Phenomenon local anaphylactic inflammation in rabbit pericardium. Heart and Aorta. J.of exp.Med. 55, 155-162 (1932).

SIEGS, H.: Experimentelle Untersuchungen über die Resorption von artfremdem Eiweiß in Harnblase und Nierenbecken und über die allergisch-hyperergische Cystitis und Cystopyelitis. Virch.Arch. 318, 479-502 (1950).

SPIELMEYER, W.: Histopathologie des Nervensystems. 1. Band; Allgemeiner Teil. Springer, Berlin 1922.

SSOLOWJEW, A. und M.B. ARIEL: Experimentelle Untersuchungen über die hyperergische Hirnhautentzündung. Virch.Arch. 295, 201-210 (1935).

WALTER, K.Fr.: Die "Permeabilität der Meningen". Klin. Wschr. 1927, S. 1618-1624.

ZÜLCH, K.J.: Hirnödem und Hirnschwellung. Virch.Arch. 310, 1-59 (1943). Dtsch.Z.Nervenheilk. 170, 179-208 (1953).

Hirnödem, Hirnschwellung, Hirndruck. Zbl.Neurochir. 11, 350-355 (1951).

L e b e n s l a u f

Am 3. Juli 1936 bin ich in Konstanz/Bodensee geboren. Mein Vater Karl Müller ist von Beruf Vermessungsoberamtmann bei der Stadt Konstanz. Der Name meiner Mutter ist Friedel Müller geborene Hens.
Nach 4-jähriger Volksschule besuchte ich das altsprachliche Gymnasium in Konstanz und erhielt dort nach 9 Jahren das Reifezeugnis.
In der Zeit vom 1. November 1955 bis 28. Februar 1958 studierte ich 5 Semester Physik an der Technischen Hochschule München, wo ich am 31. Juli 1957 die Diplom-Vorprüfung mit der Gesamtwertung "gut" bestanden habe.

Aus weltanschaulichen Gründen begann ich am 1. Mai 1958 in Freiburg i.Br. das Medizinstudium. Das Physikum legte ich in Kiel mit der Gesamtnote "gut" ab. Seit dem 2. klinischen Semester studierte ich an der Freien Universität Berlin, wo ich am 3o. September 1963 das Medizinische Staatsexamen vor dem Ausschuß für ärztliche Prüfung mit der Gesamtwertung "gut" ablegte.

In der Zeit vom 1. November 1963 bis 3o. Juni 1964 war ich als Medizinalassistent an der Neurochirurgisch-Neurologischen Klinik der Freien Universität in Berlin tätig.